

Thesis

MUNICH

1967

**Hämodynamische Veränderungen
nach intravenöser Endotoxininjektion
beim Hund**

KLAUS WANNER

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Institut für experimentelle Chirurgie (Vorstand: Prof. Dr. W. Brendel) an der Chirurgischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker)

HÄMODYNAMISCHE VERÄNDERUNGEN NACH INTRAVENÖSER
ENDOTOXININJEKTION BEIM HUND

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Wanner
aus
München

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 7. 1967

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methodik	2
I. Allgemeines	2
II. Spez. Methodik	2
1. Operatives Vorgehen	2
2. Meßmethoden	5
3. Berechnungen	6
III. Versuchsablauf	7
IV. Einteilung in Versuchsgruppen	7
C. Ergebnisse	8
I. Organdurchblutung bei normalem Aortendruck	8
II. Hämodynamische Veränderungen nach Endotoxininjektion	8
1. Verhalten des art. Blutdruckes	8
Gruppe 1: Initialer steiler Blutdruckabfall nach Endotoxininjektion	8
Gruppe 2: Langsamer, kontinuierlicher Blutdruck- abfall nach Endotoxininjektion	10
2. Verhalten des Pfortaderdrucks	12
3. Verhalten des zentralvenösen Druckes	13
4. Verhalten der Organstromvolumina	13
a. Arteria hepatica communis	16
Gruppe 1: bei rasch abfallendem art. Blutdruck	16
Gruppe 2: bei langsamem, kontinuierlichen Blut- druckabfall	16
b. Arteria renalis (Gruppe 1, Gruppe 2, s. o.)	16
c. Arteria mesenterica superior (Gruppe 1, Gruppe 2)	17
d. Arteria femoralis (Gruppe 1, Gruppe 2)	18
5. Verhalten der Organströmungswiderstände nach Endotoxininjektion	18
6. Druckstromstärkebeziehungen der abdominalen Teilkreisläufe in der ersten Phase nach Endotoxin- injektion	20

	Seite
7. Veränderungen im Säurebasengleichgewicht während des Endotoxinschocks	22
8. Veränderungen im Kininogengehalt des Plasmas im Endotoxinschock	23
9. Hämodynamische Veränderungen nach Endotoxingabe bei isoliert perfundiertem Kopf des Versuchstieres	25
D. Diskussion	27
I. Phase des akuten Blutdruckabfalles	27
1. Die Bedeutung der Leber	27
2. Die Bedeutung der Mesenterial-, Nieren- und Muskelstrombahn	28
3. Die Druckstromstärkebeziehung der abdominalen Teilkreisläufe	31
II. Langsamer, kontinuierlicher Blutdrucksabfall	33
III. Phase des Wiederanstieges und terminalen Abfalles des arteriellen Blutdrucks	34
IV. Die Bedeutung gefäßaktiver Substanzen	37
E. Zusammenfassung	40
F. Literaturnachweis	41
G. Lebenslauf	49

A. EINLEITUNG

Durch intravenöse Injektion von Endotoxinen gramnegativer Bakterien ist beim Warmblüter ein experimenteller Schock auszulösen; seine zeitliche und symptomatische Verlaufsform ist aus der Literatur bekannt und wird meist auf Grund des Verhaltens des arteriellen Blutdrucks beurteilt bzw. klassifiziert.^{12, 43, 55, 59, 67}

Über das Verhalten der Gesamthaemodynamik nach Endotoxininjektion liegen zahlreiche Untersuchungen vor, das haemodynamische Verhalten einzelner Teilkreisläufe nach Endotoxininjektion jedoch ist wenig bekannt. Durch Anwendung eines elektromagnetischen Flowmeters ist seit geraumer Zeit eine direkte Durchblutungsmessung in mehreren Teilkreisläufen simultan möglich. Mit dieser Technik sollte daher das Verhalten von arterieller Leber-, Nieren-, Mesenterial- und Femoraldurchblutung am Hund unter der Einwirkung letaler Endotoxindosen geprüft werden. Besonders interessant schien diese Fragestellung bezüglich des Mechanismus der initialen Blutdruckdepression. Die Erstellung von Druck-Stromstärkebeziehungen in dieser Frühphase des Endotoxinschocks führte dabei im Vergleich zum Durchblutungsverhalten bei haemorrhagischer Drucksenkung zu charakteristischen, indirekt durch das Toxin bedingten Änderungen der Gefäßreaktivität.

B. METHODIK

I. Allgemeines

Die Versuche wurden in der Zeit von September 1964 bis Februar 1966 an 21 Hunden beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Tiere befanden sich in gutem Allgemeinzustand, ihr Gewicht betrug im Mittel $29,7 \pm 7,1$ kg. Sie wurden mit Pentobarbital⁺ (25 mg /kg; i.v.) narkotisiert; bei Bedarf wurden während der Operation nochmals 0,5 - 1 ccm nachinjiziert. Die Tiere wurden intubiert und atmeten spontan ein Sauerstoffluftgemisch ein. Intraoperative Blutverluste wurden durch Infusionen von Hämaccel⁺⁺ ersetzt. In 2 Versuchen wurden intra operationem jeweils 1 ccm Effortil⁺⁺⁺, in einem Versuch außerdem 1/12 mg Strophantin⁺⁺⁺⁺ verabreicht. Um Blutproben während des Versuches abnehmen zu können, wurden die Tiere in einem Teil der Versuche teilheparinisiert⁺⁺⁺⁺⁺ (0,15 ml/kg). Als Endotoxin erhielten alle Hunde ein Toxin von Escherichia coli⁺⁺⁺⁺⁺, von welchem 24 Stunden vor Versuchsbeginn die gewünschte Dosis (0,5-3 mg/kg) in Aqua bidest im Verhältnis 2 mg/ml gelöst und bei 60° C eine halbe Stunde lang erhitzt wurde. Am Versuchstag wurde dieser Endotoxinlösung nochmals pro 1 ml Lösung 1 ml Aqua bidest zugegeben. (Ein Versuchstier von 30 kg Körpergewicht erhielt also bei einer Dosis von 3 mg/kg 90 ml Endotoxinlösung mit einem Toxingehalt von 90 mg.)

II. Spezielle Methodik

1) Operatives Vorgehen

Die Hunde wurden in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert. Zur laufenden Druckmessung wurden in die A. brach. und die obere Hohlvene (über die vena brachialis) Katheter gelegt, wobei der Katheter in der Hohlvene auch zur Infusionsgabe diente. Die Eröffnung des Abdomens erfolgte durch einen Längs-

+ Nembutal, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim am Rhein

++ Haemacel, 3,5 %ige Lösung, Behringwerke AG, Marburg/Lahn

+++ Effortil, C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein

++++ Strophantin, Kombetin, Boehringer, Mannheim

+++++ Heparin novo, Novo Industrie, GmbH, Pharmaceutica, Mainz am Rhein

+++++ Coli-Endotoxin, Bacto Lipopolysaccharide, B.E.coli, 0,111: B4, Difco Lab. Detroit, U.S.A.

schnitt in der linea alba der Rectusscheide, wobei auf eine möglichst sorgfältige Blutstillung Wert gelegt wurde. Nach Eröffnung des Abdomens wurden die A. hep. comm., die A. ren. dextra und die A. mes. sup. aufgesucht und auf einer kurzen Strecke unter Schonung der Nerven und Lymphgefäße freipräpariert und anschließend in Scandicain⁺ (2 %ige Lösung) -getränkte Tupfer eingebettet, um die infolge der Präparation auftretende Vasokonstriktion zu lösen. An den freigelegten Gefäßen wurden die Meßköpfe eines elektromagnetischen Flowmeters zur Messung der Stromvolumina fixiert. Ein weiterer Meßkopf wurde an der A. fem. dextra angebracht.

Um während des Versuches aus den Organteilkreisläufen Blut entnehmen zu können, wurden unter Röntgen- bzw. digitaler Kontrolle in folgende Gefäße Katheter gelegt:

1. Pfortaderstamm (über eine Mesenterialvene)
2. Nierenvene (über die V. fem. dextra)
3. Vena hepatica (Transatrial via vena jugularis superficialis)

Nach der Operation wurde das Abdomen mit Tuchklemmen weitgehend verschlossen und mit warmen Tüchern abgedeckt.

In drei speziellen Versuchen wurde die Methode erweitert, indem der Kopf des Versuchstieres isoliert von einem Spendertier perfundiert wurde. Hierzu wurden neben der beschriebenen Präparation weiterhin die A. carot. comm. und die V. jug. sup. beiderseits freigelegt. Mittels Rüsche-Kathetern⁺⁺ und je einem Y-Stück wurden die Carotiden des Versuchstieres mit der A. carot. des Spendertieres verbunden; das venöse Kopfblut des Versuchshundes wurde aus den beiden Venae jug. sup. ebenfalls mittels Rüsche-Kathetern in den re. Vorhof des Spendertieres abgeleitet. Auch ohne Ligatur der Vertebralarterien ist auf diese Weise eine funktionelle Trennung zwischen Kopf- und Körperkreislauf möglich, wenn der Kopfkreislauf des Hundes via Carotiden mit einem Systemdruck um 30 mm Hg übersteigenden arteriellen Druck perfundiert wird, wie Versuche von ENZENBACH und Mitarb. (1963)⁸ ergeben haben.

+ Scandicain, M. Woehm, Eschwege

++ Rüsche-Katheter, Fa. Rüsche, Rommelshausen

Die Kontrolle der funktionellen Trennung beider Teilkreisläufe wurde in den vorliegenden Versuchen durch intravenöse Injektion von Evans-blue vorgenommen.

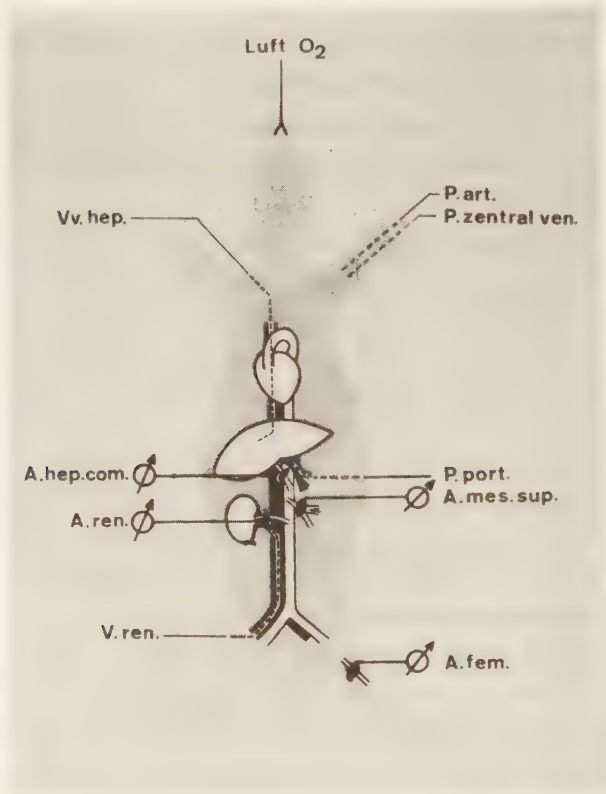


Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung (eingezeichnet ist die Lage der Druck- und Blutentnahmekatheter, sowie die Lage der Meßelemente des elektromagnetischen Flowmeters).

2) Meßmethoden

a. Der arterielle, der zentralvenöse und der portale Druck wurden über Statham-Elemente⁺ gemessen.

b. Zur Registrierung der Stromvolumina in der Art. hep. comm., der A. ren., der Art. mes. sup. und der A. fem. dextra wurde ein elektromagnetisches 400 Hz-Sinuswellenflowmeter⁺⁺ angewandt. (Sh. Teil B, 2, Kapitel d).

c. Im Blut (arteriell und venös) wurden bestimmt:

PH-Wert, Standardbikarbonat, (Microverfahren nach P. Astrup, Kopenhagen)

Lactat-Wert (Bestimmung nach Hohorst, 1962³¹),

Kininogenwert (Methode nach DINIZ, 1961. Modification von TRAUTSCHOLD 1965⁶¹ ⁺⁺⁺).

d. Prinzip des elektromagnetischen Flowmeters (WETTERER 1937, 1964^{74,75} KOLIN 1936³⁷).

Nach dem Induktionsgesetz erzeugt ein sich senkrecht zu den Kraftlinien eines Magnetfeldes bewogender Leiter eine Induktionsspannung. In der von uns verwandten Meßanordnung war der Elektromagnet in den Meßköpfen untergebracht. Der Elektromagnet wurde von sinusförmigem Wechselstrom von 400 Hz gespeist. Die vom Blut (Leiter zweiter Ordnung) induzierte Spannung ist unter gewissen Voraussetzungen linear proportional der Blutströmungsgeschwindigkeit, sowie dem inneren Gefäßdurchmesser^{74,75}. Durch Zwischenschaltung von Kondensatoren als Integrationsstellglieder kann auf diese Weise eine pulsatile Strömung phasengerecht, aber auch die mittlere Stromstärke gemessen und fortlaufend registriert⁺⁺⁺⁺ werden. Bei der gewählten Versuchsanordnung ist die richtige Wahl der Meßfühler von besonderer Bedeutung; es muß nämlich die Außenwand der Arterie auch bei Blutdruckschwankungen der Innenfläche des Meßgebers, welche die Abgreifelektroden enthält, allseits dicht anliegen. Das Innenlumen des Meßfühlers mußte deshalb etwas kleiner als der Gefäßum-

+ Statham-Elemente, Hato Rey, Puerto Rico, P 23 Db, 10 Volts OTO 75 cm Hg.

++ Medicon Microflow, Flowmeter K 2000, Los Angeles, California

+++ Die Kininogenbestimmungen wurden dankenswerterweise von Priv.Do. Dr. J. Trautschold am Institut für Klinische Chemie an der Chirurgischen Klinik der Universität München (Leiter: Prof. Dr. Dr. E. Werle) durchgeführt.

++++ Physioscript, Fa. Schwarzer, München

fang gewählt werden. Dadurch wurde eine leichte Stenosierung des Gefäßes bewirkt, die zwar zu etwas reduzierten Absolutwerten für die Durchblutung führte, was aber die relativen Änderungen nicht beeinträchtigte. Um die erforderlichen konstanten Bedingungen zu schaffen, wurden die Meßköpfe mittels beweglicher Stativen, die am Operationstisch befestigt waren, in speziellen Halterungen an den Gefäßen angebracht. Diese Halterungen erlaubten auch eine mechanische Gefäßokklusion, um an Versuchsende den mechanischen Nullwert für die Durchblutung ermitteln zu können. Dabei war darauf zu achten, daß die Fühlerposition nicht verändert wurde. Zur Berechnung der Stromvolumina ist außerdem der elektrische Nullpunkt Voraussetzung, der näherungsweise durch elektrischen Abgleich am Flowmeter eingestellt werden konnte. Da mechanischer und elektrischer Nullpunkt meist nicht übereinstimmten, war bei der Auswertung eine Korrektur notwendig.

Die verwandten Meßfühler wurden am excidierten Gefäß des Hundes geeicht. Die Arterie wurde aus einem Vorratsgefäß mit physiologischer Kochsalzlösung unter Druck perfundiert, wobei die Durchflußmenge pro Zeit mit einem graduerten Meßzylinder und Stoppuhr bestimmt wurde. Aus den hierbei gewonnenen Werten wurden Eichkurven erstellt. Da bei Durchströmung der excidierten Gefäße mit Blut, bei verschiedenen Hämatokritwerten, und Kochsalzlösung, die dabei gewonnenen Eichkurven nur eine geringe Abweichung (1-2 %, maximal 5 %) zeigen (Medicon), ist die Anwendung von physiologischer Kochsalzlösung zur Eichung gerechtfertigt.

3) Berechnungen

Aus den mit Hilfe des elektromagnetischen Flowmeters ermittelten Durchblutungsgrößen der einzelnen Organkreisläufe und den gemessenen arteriellen Blutdruckwerten wurden die Strömungswiderstände berechnet. Die Stromvolumina waren hierbei in Prozentwerte umgerechnet, da in einigen Versuchen nur deren prozentuale Änderung nach Endotoxingabe registriert werden konnte, wobei der Ausgangswert unmittelbar vor Endotoxingabe als 100 % angenommen wurde.

III. Versuchsablauf

Nach Beendigung der Operation folgte eine Kontrollperiode von 30 min. In dieser Zeit wurden alle Ausgangswerte gemessen. Anschließend erfolgte rasch die intravenöse Injektion des Endotoxins in die Vena brachialis. Danach wurden 30 min. lang die Stromvolumina in Abständen von $1/4 - 1/2$ min., später in Abständen von 5 - 10 min. gemessen, wobei der arterielle, und in Einzelversuchen, der zentralvenöse und der portale Druck laufend mitregistriert wurden. Die Versuchsdauer betrug jeweils mehrere Stunden, der Tod des Tieres wurde durch induzierten Herzstillstand durch eine intravenöse Injektion von Acetylcholin⁺ (4 ml/Tier) herbeigeführt, nachdem der arterielle Druck auf Werte von 40 - 60 mm Hg abgefallen und innerhalb der nächsten Stunde nicht mehr angestiegen war. Während des Versuches wurden 15 und 60 min. nach Endotoxingabe Blutproben entnommen, wobei die abgenommene Blutmenge möglichst gering gehalten und durch Hämaccel ersetzt wurde.

IV. Einteilung in Versuchsgruppen

Eine Einteilung in verschiedene Versuchsgruppen erfolgte auf Grund unterschiedlichen Blutdruckverhaltens in

Gruppe 1: gekennzeichnet durch einen initial steilen Blutdruckabfall

Gruppe 2: gekennzeichnet durch einen langsamen, kontinuierlichen Blutdruckabfall nach Endotoxininjektion. In den Ergebnissen werden deshalb beide Versuchsgruppen jeweils getrennt besprochen.

Gruppe 3: Versuche mit isolierter Perfusion des Kopfes des Versuchstieres.

+ Acetylcholin "Roche", Deutsche Hoffmann La Roche A. G., Grenzach, Baden

C. ERGEBNISSE

I. Organdurchblutung bei normalem Aortendruck

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, ermittelten wir bei einem mittleren arteriellen Druck von 130 ± 27 mm Hg für die einzelnen Organkreisläufe folgende Durchblutungsgrößen (angegeben pro Kg Körpergewicht) A. hep. comm. $5,46 \pm 3,1$ ml/min., A. ren. $8,17 \pm 2,9$ ml/min., A. mes. sup. $8,02 \pm 3,6$ ml/min., A. fem. $4,19 \pm 2,1$ ml/min.

Diese Werte sind durch die leichte Stenosierung der Gefäße durch die Meßfühler (sh.: Prinzip des elektromagnetischen Flowmeters) und möglicherweise durch Narkose und lange Operationsdauer beeinflusst. Sie liegen jedoch meist über den von Fell (1966) und Morris et al. (1965) ebenfalls mit dem elektromagnetischen Flowmeter ermittelten Stromvolumenwerten; Diese Autoren gaben bei ihren Schockversuchen als Kontrollwerte folgende Stromvolumina (am selben Tier gemessen) an: A. ren. 6,5 bzw. 7,0 ml/kg/min., A. mes. sup. 10,7 bzw. 8,3 ml/kg/min., A. fem. 2,1 ml/kg/min.

II. Haemodynamische Veränderungen nach intravenöser Endotoxininjektion

1) Verhalten des arteriellen Blutdruckes

Gruppe 1: Initialer steiler Blutdruckabfall nach Endotoxininjektion.

In 13 von 18 Versuchen fiel der arterielle Blutdruck unmittelbar nach Endotoxininjektion rasch ab. In Abbildung 2 ist das Verhalten des arteriellen Blutdruckes (dick ausgezogene Linie) in einer Mittelwertskurve aus 6 Versuchen eingezeichnet. Man erkennt - durch das Rasterfeld hervorgehoben - drei gut voneinander abgrenzbare Phasen.

In der ersten Phase fiel der arterielle Blutdruck von 122 auf 69 mm Hg ab, der tiefste Wert wurde im Mittel nach 4 min. erreicht. Der Druckanstieg auf 78 mm Hg (64 % des Ausgangswertes) bis zur 30. min. gibt die zweite Phase nach Endotoxininjektion wieder. Bis zur 90. min. sinkt der arterielle Blutdruck auf im Mittel 50 mm Hg (42 % des Ausgangswertes) ab.

Die dritte Phase dauert vom Beginn dieses erneuten Blutdruckabfalles bis zum Versuchsende: In keinem Versuch stieg der Blutdruck in der 3. Phase

Tabelle 1

STROMVOLUMINA

Nr.	Dosis mg/kg	Gewicht d. Hundes	Part. mm Hg	A. bep. com. ml/min. kg	A. ren. ml/min. kg	A. mes. sup. ml/min. kg	A. fem. ml/min. kg
1	0,50	23,5	150	170	235	8,25	68
2	0,75	24,2	69	205		2,9	2,4
3	0,75	23,5	100	115	%	71	
4	0,50	36,5	160	%	490	13,4	80
5	0,50	29	138	%	%		2,15
6	0,75	33	146	%	%		%
7	0,75	20,7	120	302	129	6,2	115
8	1	33	175	125	%		%
9	1	25,4	150				93
10	1	36	120	120	310	9,4	160
11	1,15	26	170	%			%
12	1,60	49	150		410	8,4	3,06
13	1,50	25,5	100		%		4,43
14	1	41	152	68		340	
15	2	30,2	88	%		316	7,45
16	3	31	126	143	249		
17	3	17,5	96		8	12,5	
18	3	25	120	86		8,6	5,7
Mittel	1,3	29,7	129	148	273	3,6	
19	3	33	140	132	4	8,17	115
20	3	30	140	%	%		%
21	3	25	130	-	%		%
Mittel	1,5	29,7	130	146	273	8,17	115
		+7,1	+27	+67	+143	+2,99	+3,6
							4,19
							+2,1

spontan wieder an, sondern fiel stets kontinuierlich weiter ab. Meist wurde der exitus letalis nicht abgewartet, sondern der Versuch durch induzierten Herzstillstand (Acetylcholin) beendet, wenn der arterielle Druck während der dritten Phase über 60 min. keine Änderung mehr erkennen ließ. (Mittlere Versuchsdauer bei induziertem Herzstillstand 160 min.).

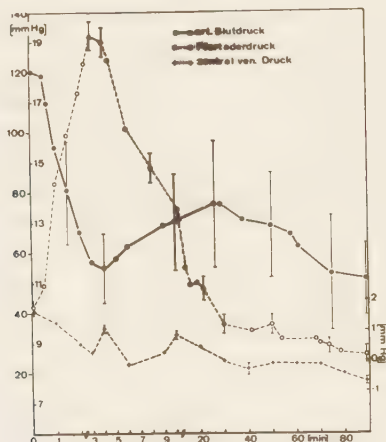


Abb. 2: Verhalten von arteriellem und portalem Blutdruck (n = 6) sowie von zentralvenösem Druck (n = 3) nach Endotoxininjektion

In Versuch 13 und 15 der Gruppe 1 war der Verlauf in 3 Phasen in etwas abgeänderter Form zu beobachten: Initial fiel nämlich der arterielle Blutdruck von 100 mm Hg auf 50 mm Hg bzw. von 88 mm Hg auf 70 mm Hg und hatte bereits nach 1 min. den Ausgangswert wieder erreicht. An diese kurzfristige Blutdruckschwankung schloß sich sodann der übliche Phasenverlauf an.

Gruppe 2: Langsamer kontinuierlicher Blutdruckabfall nach Endotoxininjektion.

In Gruppe 2 sind 5 Versuche zusammengefaßt, in welchen der arterielle Blutdruck nach Endotoxininjektion nur langsam abfiel, also die Initialphase nicht zu erkennen war. Dieses Sonderverhalten des arteriellen Blutdrucks war dabei unabhängig von der Endotoxindosierung, wie Tabelle 2 erkennen läßt.

Tabelle 2

Versuch Nr.	Dosis mg/kg	PA mm Hg	P III mm Hg
1	0,5	150	110
2	0,75	69	40
3	0,75	100	47
4	0,5	160	75
5	0,5	138	64
8	1,0	175	94
9	1,0	150	78
10	1,0	120	53
13	1,5	100	64
15	2,0	88	82
16	3,0	126	91
17	3,0	96	63
18	3,0	120	40
6	0,75	146	110
7	0,75	120	117
11	1,60	170	170
12	1,15	150	140
14	1,0	152	150
19	3,0	140	100
20	3,0	140	75
21	3,0	130	115

Tabelle 2: Endotoxindosierung und initialer Blutdruckabfall

PA = Art. Ausgangsdruck

P III = Art. Druck 3 min. nach Endotoxininjektion

In Abbildung 3 ist der zeitliche Verlauf von Blutdruck und Stromstärkenänderungen der Versuche 7, 11 und 14 dargestellt. Von einem mittleren Ausgangsdruck von 147 mm Hg sank der Blutdruck innerhalb 86 min. auf 39 % des Ausgangs-

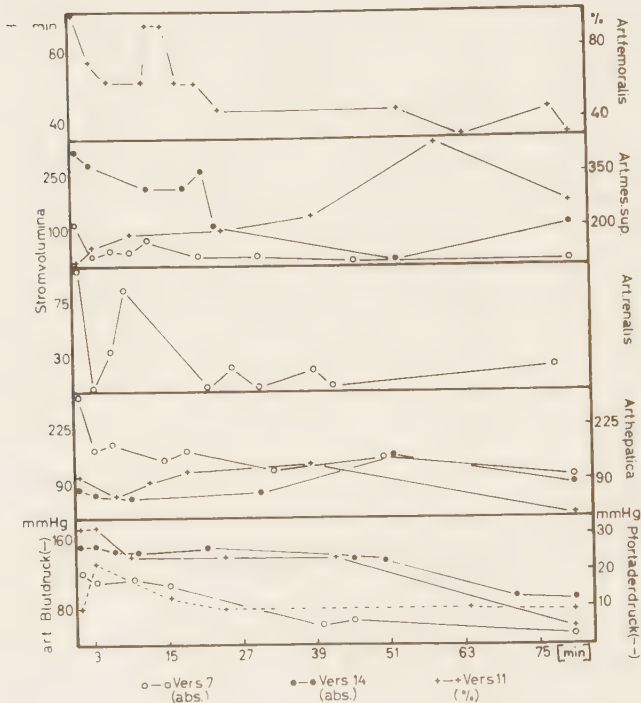


Abb. 3: Zeitliches Verhalten von arteriellem Blutdruck (untere Spalte) und verschiedene Organstromvolumina in 3 Versuchen der Gruppe 2 nach intravenöser Endotoxininjektion

gangswertes. Die Endotoxininjektion führte auch in dieser Gruppe zu exitus letalis.

2) Verhalten des Pfortaderdruckes

In 6 Versuchen wurde der Pfortaderdruck während des gesamten Versuches kontinuierlich registriert, in den übrigen Versuchen nur

durch Stichproben zu verschiedenen Zeitpunkten kontrolliert. Wie Abbildung 2 zeigt, stieg der Pfortaderdruck, während gleichzeitig der arterielle Blutdruck abfiel, abrupt von einem mittleren Ausgangswert von 10 mm Hg innerhalb 3 min. auf fast das Doppelte (19 mm Hg) an. Der Pfortaderdruck fiel jedoch sofort wieder ab und erreichte - bei steigendem arteriellen Druck - innerhalb von 27 min. wieder die Höhe des Ausgangswertes. Bis zum Versuchsende sank der Pfortaderdruck nur noch geringfügig auf im Mittel 8,6 mm Hg ab, ohne zwischendurch je einen Anstieg erkennen zu lassen.

3) Verhalten des zentral-venösen Drucks

Der zentral-venöse Druck wurde in 3 Versuchen fortlaufend gemessen (sh. Abb. 2). In den übrigen Versuchen wurde er zu verschiedenen Zeitpunkten kontrolliert. Er fiel nach Endotoxingabe innerhalb von 3 min. von einem mittleren Ausgangswert von 1,7 mm Hg auf 0,3 mm Hg ab und veränderte sich bis zum Versuchsende nur noch unwesentlich.

4) Verhalten der Organstromvolumina

Abbildung 4 gibt einen Überblick über das Verhalten von Organdurchblutungen

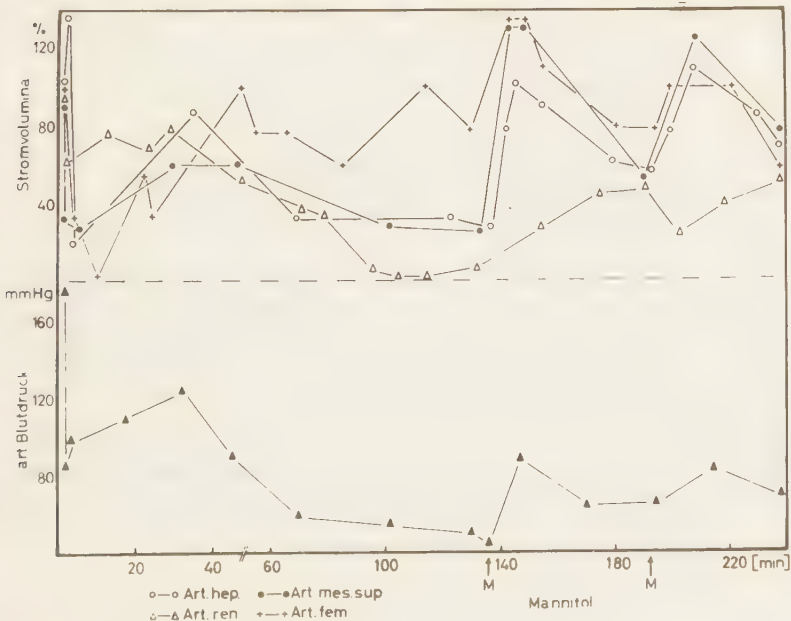


Abb. 4: Einzelversuch (Nr. 8) der Gruppe 1: Zeitliches Verhalten von arteriellem Blutdruck und Organdurchblutung nach Endotoxininjektion. Deutlicher Durchblutungsanstieg nach Infusion von 500 ccm 10 %iger Mannitlösung

(oberer Bildabschnitt) und Blutdruckverlauf in Abhängigkeit von der Zeit nach Endotoxininjektion (Versuch Nr. 8).

Man erkennt, daß sich die Veränderungen der Organdurchblutung in die anhand des arteriellen Drucks getroffene Einteilung in 3 Phasen gut einordnen lassen. Das spezielle Verhalten der einzelnen Organstromvolumina ist in Abb. 5 wiedergegeben.

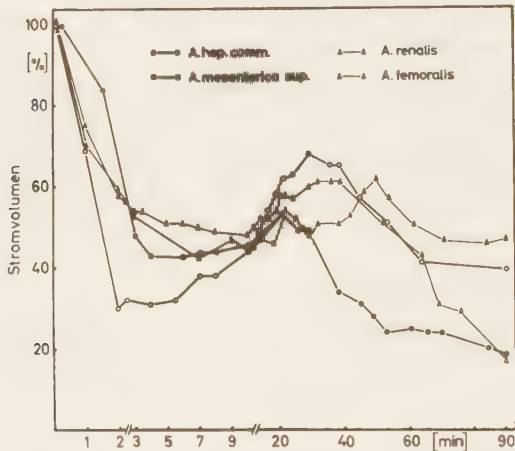


Abb. 5: Zeitliche Änderung der Organdurchblutungen in 4 (Art. femoralis 3) Versuchen der Gruppe 1 mit simultaner Durchblutungsmessung

Hierbei sind Mittelwerte aus 4 Versuchen dargestellt, in denen bei demselben Tier eine gleichzeitige Messung mit 4 Meßfühlern möglich war. (Die Mittelwerte aus allen Versuchen (sh. Tab. 3) stimmen mit den in Abb. 5 dargestellten Werten nicht völlig überein, was auf zeitlich und qualitativ unterschiedlichem Verlauf einzelner Versuche beruht. Außerdem liegen den Mittelwerten nicht gleiche Anzahlen von Einzelwerten zugrunde. Wie schon in Kapitel B dargelegt, ist dies auf meßtechnische Schwierigkeiten und die Notwendigkeit, einzelne Meßergebnisse verwerfen zu müssen, zurückzuführen.)

Tabelle 3

Part.	Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3			
	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
I	122,5 (13)	69,3 (13)	78,5 (11)	51,4 (9)	147,6 (5)	137,4 (5)	109,8 (5)	67,4 (5)	136,7 (3)	96 (3)	106 (3)	53,3 (3)
Pport.	9,5 (3)	16,8 (3)	7,8 (3)	6,7 (2)	10,9 (3)	21,8 (3)	11,3 (3)	9,8 (3)	11,0 (3)	28,8 (3)	15,4 (3)	14,6 (3)
I	100 (9)	39,6 (9)	55,0 (7)	31,6 (5)	100 (3)	76,0 (3)	87,7 (3)	20,3 (3)	100 (2)	66,5 (2)	84,5 (2)	20 (2)
R	1,2	7,71	1,25	1,58	1,47	1,94	1,47	3,72	1,4	1,34	122,5	1,96 (1)
I	100 (7)	86,6 (7)	75,3 (6)	47,3 (5)	100 (4)	78,3 (4)	83,5 (4)	95,7 (4)	100 (3)	69,0 (3)	69,3 (3)	58,3 (3)
R	1,11	1,12	2,43	5,45	1,48	2,63	2,65	1,88	1,37	1,06	1,09	0,80
I	100 (10)	64,8 (10)	73,9 (7)	44,4 (5)	100 (3)	46,7 (3)	38,3 (3)	35,3 (3)	100 (2)	56,5 (2)	73 (2)	28 (2)
R	1,30	1,36	1,22	3,08	1,39	1,83	1,69	2,27	1,35	1,80	1,38	3,02
I	100 (7)	61,3 (7)	59,6 (6)	50,4 (5)	100 (2)	90,5 (2)	102,5 (2)	96,0 (2)	100 (2)	78 (2)	76 (2)	45 (1)
R	1,27	1,65	2,62	2,56	1,58	1,65	1,63	0,77	1,35	1,35	1,37	1,16

Tabelle 3: Verhalten von Aortendruck (Part. mm Hg.), Pfortaderdruck (P port. mm Hg.), verschiedener Organstromvolumina (%) und Strömungswiderstände (R mm Hg/Δ%) nach intravenöser Endotoxininjektion

a = Kontrollwert vor Endotoxin
b = 3 - 4 min. nach Endotoxin
c = 30 min. nach Endotoxin
d = 90 min. nach Endotoxin

Gruppe 1: Initialer Blutdruckabfall (% der Versuche)
Gruppe 2: Langsamer Blutdruckabfall (% der Versuche)
Gruppe 3: Versuche mit isoliertem perfundierten Kopfkreislauf (n = 3)

a) Art. hepatica communis

Gruppe 1: Nach Endotoxininjektion reduzierte sich in neun verwertbaren Versuchen der Gruppe 1 (siehe Tabelle 3) die Art. hepatica-Durchblutung innerhalb von 2-4 Minuten auf im Mittel 39,6 % des Ausgangswertes und erreichte am Ende der zweiten Phase wieder einen Wert von 55,0 % des Ausgangswertes. Bis zur 90. min. fiel die Durchblutung wieder auf 31,6 % langsam ab. In Versuch Nr. 15, welcher einen atypischen Druckverlauf hatte erkennen lassen, verlief die A. hep.-Durchblutung ebenfalls druckparallel. In Versuch Nr. 16 war die A. hep.-Durchblutung in der ersten Phase auf 2 % des Ausgangswertes abgesunken, konnte anschließend jedoch nicht weiter registriert werden.

Gruppe 2: In Gruppe 2 war eine verwertbare Messung der A.-hep.-Durchblutung in 3 Fällen möglich. Auffallend war dabei, daß das Stromvolumen sich im Prinzip wie für die Gruppe 1 beschrieben, verhielt (Abb. 3), obwohl der arterielle Druck nur langsam und kontinuierlich abgesunken war. Die Durchblutung änderte sich somit unabhängig vom arteriellen Blutdruck.

b) Art. renalis

Gruppe 1: Wie die Abbildung 5 erkennen läßt, wird die Durchblutung in der A. ren. im Gegensatz zum zuvor beschriebenen Durchblutungsverhalten in der A. hep. comm. 1. quantitativ weniger und 2. zeitlich langsamer vermindert. So erreicht das Stromvolumen am Ende der ersten Phase im Mittel 64,8 % des Ausgangswertes, der Tiefstwert der Nierendurchblutung ist im Mittel ca. 10 min. nach Endotoxininjektion mit 52 % des Ausgangswertes erreicht. Diese zeitliche Verzögerung läßt sich auch beim Wiederanstieg der Durchblutung erkennen, verglichen mit dem Tiefstwert der A. hep.-Durchblutung steigert sich das Nierenstromvolumen um einen geringeren Betrag.

Gruppe 2: In 3 von 5 Versuchen der Gruppe 2 war eine auswertbare Messung der Nierendurchblutung möglich. Trotz des für Gruppe 2 typischen, Endotoxindosis-unabhängigen Blutdruckabfalles, erfolgte in Versuch 6 und 7 ein rascher initialer Durchblutungsabfall und ein weiterer Verlauf in den bekannten 2 Phasen. Im Durchblutungsverlauf der A. ren. fand sich somit - mit Ausnahme von Versuch 12 - in Gruppe 2 kein Unterschied zu den Versuchen mit akuter arterieller Hypotension (Gruppe 1).

Lediglich Versuch 12 zeigte einen anderen Verlauf der Nierendurchblutung, nämlich der initiale Abfall auf 34 % erst 7 min. nach Endotoxininjektion eintrat und nach weiteren 7 min. schon wieder ein Anstieg bis auf den Ausgangswert festzustellen war. Während der nächsten 10 min. reduzierte sich das Stromvolumen auf den Minimalwert von 10 % des Ausgangswertes und stieg bis zum Versuchsende überraschend hoch auf 68 % an.

Insgesamt verhielt sich damit die Nierendurchblutung nach Endotoxininjektion in beiden Gruppen stark druckabhängig.

c) Art. mesenterica superior (AMS)

Gruppe 1: Von 7 auswertbaren Versuchen zeigte auch die AMS-Durchblutung in 4 Fällen einen typischen dreiphasischen Verlauf mit initialem Abfall auf 43 % (4. Minute), Wiederanstieg auf 53 % (20. Minute) und Wiederabfall auf im Mittel 24 % des Ausgangswertes (56. Minute). Am Versuchsende (150. Minute) betrug der AMS-Flow noch 18 % des Ausgangswertes. Obwohl für die AMS-Durchblutung die von allen untersuchten Gefäßgebieten größte Variabilität der quantitativen Änderungen innerhalb der Einzelversuche festgestellt wurde, bedeuten diese Ergebnisse, daß von den untersuchten Organkreisläufen die AMS-Durchblutung im Durchschnitt am einschneidendsten beeinflusst wird. Der initiale Abfall der Durchblutung erfolgt rascher als bei der Nieren- und Femoralis-Durchblutung (siehe Abb. 5), der Wiederanstieg der zweiten Phase bleibt hinter dem der anderen Kreislaufabschnitte zurück und der erneute Abfall (Beginn der dritten Phase) setzt wesentlich früher ein und führt zu sehr niederen Endwerten der AMS-Durchblutung.

In Versuch 13 war im Gegensatz zu bislang besprochenen Versuchen nach der typisch verlaufenden ersten und zweiten Phase der terminale Abfall nur gering (56 %). In Versuch 10 und 15 erfolgte ganz im Gegensatz zu der Mehrzahl der Versuche aus ungeklärter Ursache ein Durchblutungsanstieg über 100 %. Aus diesem Grunde stimmen z. B. die Mittelwerte der Tabelle 3, in welcher auch Versuch 10 und 15 enthalten sind, nicht mit den Werten in Abb. 5 überein.

Gruppe 2: Das Verhalten der AMS-Durchblutung von Versuch 7, 11 und 14 ist in Abb. 3 dargestellt. Der Verlauf in drei Phasen erscheint bei dem kontinuierlich sinkenden arteriellen Druck weniger ausgeprägt, besonders auffallend ist der starke Durchblutungsanstieg in Versuch 11 zwischen der 39. Minute und dem Versuchsende.

d) Art. femoralis

Gruppe 1: Die A. fem.-Durchblutung ließ in 4 von 8 verwertbaren Versuchen einen typischen Dreiphasenverlauf erkennen: 1. Phase relativ langsamer Abfall auf 42 %, verzögerter Wiederanstieg auf im Mittel 62 % und erneuter Abfall auf 42 % des Ausgangswertes. Quantitativ wird die für die A. fem.-Durchblutung - welche in diesen Versuchen die Muskeldurchblutung repräsentiert - durch die Endotoxininjektion am wenigsten verändert; der Wiederanstieg in der zweiten Phase wird lediglich von der A. hep.-Durchblutung übertroffen, in der dritten Phase dagegen erreicht die A. fem.-Durchblutung im Vergleich zu den abdominellen Teilkreisläufen den höchsten Wert. In Versuch 13 und 15 wies die A. fem.-Durchblutung lediglich eine kurzfristige Schwankung um 10 % auf, der sich ein Abfall auf 43 % des Ausgangswertes anschloß. In Versuch 1 war die Durchblutung nach 2 min. und in Versuch 4 nach 17 min. nicht mehr registrierbar.

Gruppe 2: Der Verlauf der A. fem.-Durchblutung in Versuch 11 ist in Abb. 3 dargestellt; im Gegensatz zum druckunabhängigen Flowverlauf in Versuch 11, erhöhte sich in Versuch 6 die A. fem.-Durchblutung über den Ausgangswert und wurde trotz langsam sinkendem arteriellen Druck nicht unter den Ausgangswert reduziert.

5) Verhalten der Organströmungswiderstände nach Endotoxininjektion

Die relativen Strömungswiderstände der einzelnen Organgebiete sollen an Hand von Abb. 6 besprochen werden. Es sind dargestellt die zeitlichen Veränderungen der relativen Strömungswiderstände in den in Abb. 5 dargestellten Versuchen (Simultane Durchblutungsmessung am gleichen Tier). Der renale Strömungswiderstand blieb relativ konstant und erhöhte sich lediglich terminal. Ein steiler Anstieg des Strömungswiderstandes in der arteriellen Leberstrombahn wurde - zeitlich dem brusken Anstieg des Pfortaderdruckes entsprechend - in der ersten Phase nach Endotoxin festgestellt; dem raschen Anstieg folgte ein ebenso rascher Strömungswiderstandsabfall auf nahezu den Ausgangswert bis zur 30. Minute; weiterhin blieb der hepatale Strömungswiderstand nahezu konstant. Im Gegensatz hierzu stieg der Mesenterialströmungswiderstand praktisch während der gesamten Beobachtungszeit kontinuierlich auf das 6-fache seines Ausgangswertes an.

Bis zur Mitte der zweiten Phase steigerte sich der Strömungswiderstand in der A. fem. auf das Doppelte, sank jedoch im weiteren Verlauf des Endotoxinschocks auf den Ausgangswert ab.

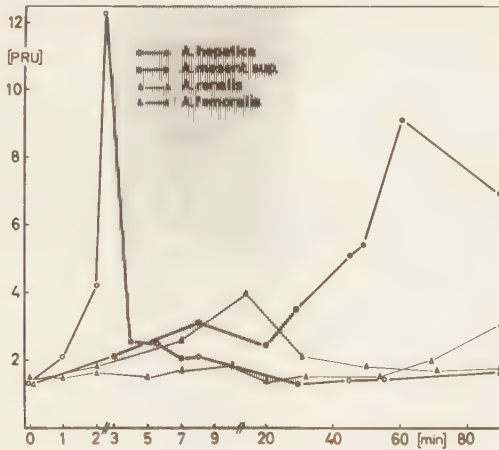


Abb. 6: Zeitliche Änderung des Organströmungswiderstandes ($P \left[\text{mm Hg} \right] : J \Delta \%$). (Entsprechende Versuche mit simultaner Durchblutungsmessung aus Abb. 5)

Mit Ausnahme der initialen Widerstandszacke im arteriellen Leberstromgebiet läßt der Verlauf der Widerstandskurve nach Endotoxin ein unterschiedlich stark druckpassives Verhalten der Organdurchblutung erkennen.

6) Druckstromstärkebeziehungen der abdominalen Teilkreisläufe in der ersten Phase nach Endotoxininjektion

a) A. hepatica communis

In neun Fällen konnte für die arterielle Leberdurchblutung die i/p-Beziehung ermittelt werden (Abb. 7).

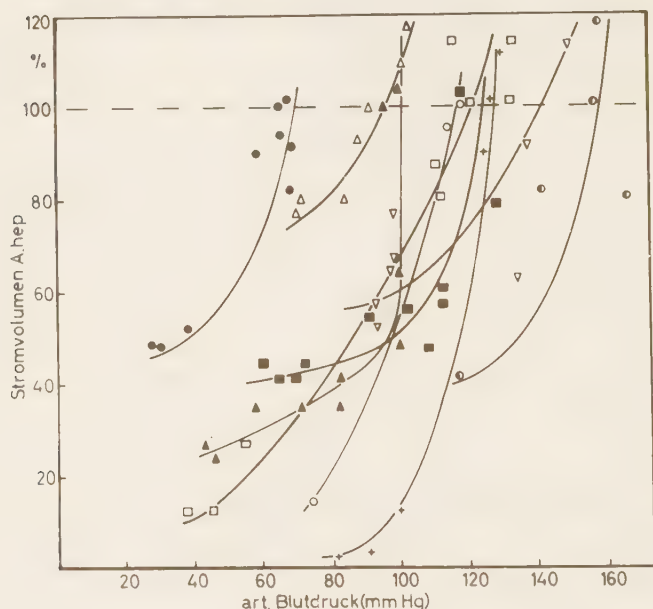


Abb. 7: Verhalten von arteriellem Blutdruck (mm Hg) und arterieller Leberdurchblutung (Δ %) in der Frühphase nach Endotoxin (n = 9)

Die Druck-Stromstärkekurven zeigten alle, unabhängig vom arteriellen Ausgangsdruck, abszissenkonvexen Verlauf zur Druckachse; die Einzelwerte über den auf der gestrichelten Linie liegenden Ausgangswerten, bedeuten einen kurzfristigen Anstieg der Durchblutung nach Injektion der Endotoxinlösung; Kontrollversuche mit rascher Injektion von gleichen Mengen 0,9 %iger NaCl-Lösung ergaben keine kurzfristigen Durchblutungsanstiege, so daß diese nicht volumenbedingt sein können.

b) A. renalis

Die acht Druck-Stromstärkebeziehungen für die A. ren. dextra (Abb. 8) zeigten weniger einheitlichen Verlauf als diejenigen für die A. hep. comm., da in zwei Versuchen deutlich S-förmig gekrümmte, in zwei weiteren Versuchen zur Druckachse konkave Kurvenverläufe auftraten. Ein einheitliches Verhalten der Druck-stromstärkebeziehungen ist also nicht feststellbar.

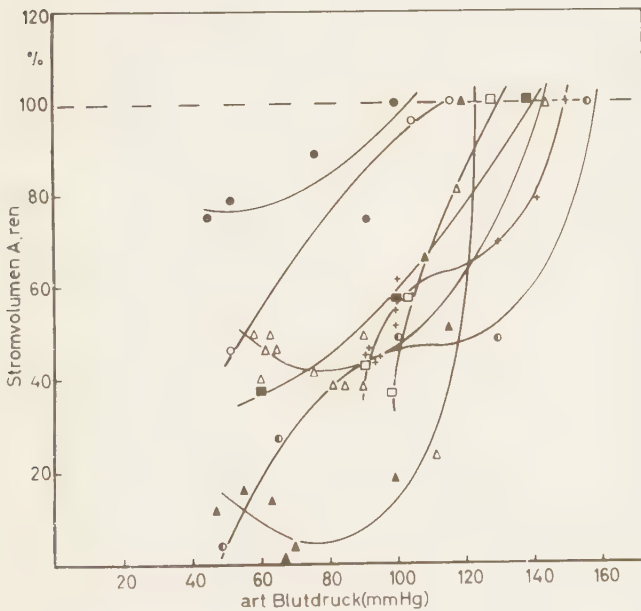


Abb. 8: Verhalten von art. Blutdruck (mm Hg) und A. renalis-Durchblutung (Δ %) in der Frühphase nach Endotoxin (n = 8)

c) Art. mesenterica superior

Am meisten ausgeprägt ist der abszissenkonvexe Kurvenverlauf im oberen Druckbereich bei der Druckstromstärkebeziehung für die A. mes. sup. (Abb. 9). In allen Fällen wurde ein sehr steiler Abfall der Mesenterialdurchblutung bei noch relativ hohem arteriellen Mitteldruck gefunden.

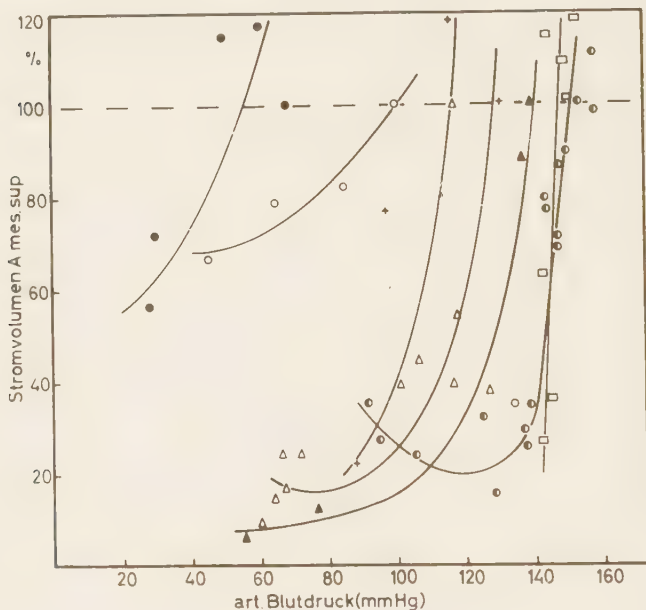


Abb. 9: Verhalten von art. Blutdruck (mm Hg) und A. mes. - Durchblutung (Δ %) in der Frühphase nach Endotoxin ($n = 7$)

7) Veränderungen im Säurebasengleichgewicht während des Endotoxinschocks

Wie aus den in Tabelle 4 angegebenen Lactat-pH - und Standardbicarbonatwerten deutlich wird, kam es während des Versuchsablaufes in allen gemessenen Organbereichen zu einer zunehmenden Acidose, die im Versorgungsgebiet der A. mes. sup. das größte Ausmaß erreichte.

Tabelle 4

		Zeit (Minuten)		
		0	15	60
Mittelwert für	arteriell	2,48	2,36	2,77
Lactat (μ mol/g	venös	2,98	2,85	4,14
Vollblut)	Art. hep.	2,01	2,37	3,64
(6 Messungen)	Art. ren.	1,80	2,89	3,24
	Art. mes.	2,06	3,31	4,58
Mittelwert für	arteriell	7,196	7,168	7,132
pH-Wert	venös	7,173	7,116	7,043
(7 Messungen)	Art. hep.	7,196	7,117	7,059
	Art. ren.	7,212	7,158	7,095
	Art. mes.	7,194	7,126	6,988
Mittelwert für	arteriell	16,4	14,2	12,8
Standardbicar-	venös	16,4	14,0	11,9
bonat	Art. hep.	16,6	13,5	12,2
(5 Messungen)	Art. ren.	16,5	14,3	12,6
(m Val/l)	Art. mes.	16,4	13,3	11,6

8) Veränderungen im Kininogengehalt des Plasmas im Endotoxinschock

Der Kininogengehalt wurde in 9 Versuchen bestimmt. Der Tabelle 5 ist zu entnehmen, daß in der Mehrzahl der Versuche zu den angegebenen Zeitpunkten lediglich geringe Veränderungen im Kininogengehalt eintraten.

Tabelle 5

Kinogenwerte nach Endotoxingabe bei entsprechendem arteriellen Blutdruck

Kininogen (E/ml)/art. Blutdruck (mm Hg)

Nr.	Mittelwert	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min
7	1,6/120		3,0/107	0,6/65	0/65	0/45
8	4,2/175	1,6/ 91	15,0/110	15,0/110	9,3/70	0/50
11	15,4/170	13,0/167			14,0/95	12,5/87
12	15,4/150	12,0/140	16,8/148	15,4/140		10,5/95
13	28,6/100		14,0/41		14,2/43	
14	14,0/152		15,8/146	14,5/137	15,0/116	8,5/58
16	14,4/126	14,4/82	13,5/96	13,5/88	14,4/79	14,4/66
17	12,2/96		8,7/70		8,7/56	9,0/30
18	10,9/120	10,9/40	10,9/62	10,9/66	10,9/64	10,9/53
Mittel	12,9/134	10,4/104	12,2/97	10,9/99	10,8/73	8,2/60,5

9) Haemodynamische Veränderung nach Endotoxin-Injektion bei isoliert perfundiertem Kopf des Versuchstieres

Die Ergebnisse dieser Versuche sind summarisch in Tab. 3 wiedergegeben. Versuch 20 ist in Abb. 10 graphisch dargestellt.

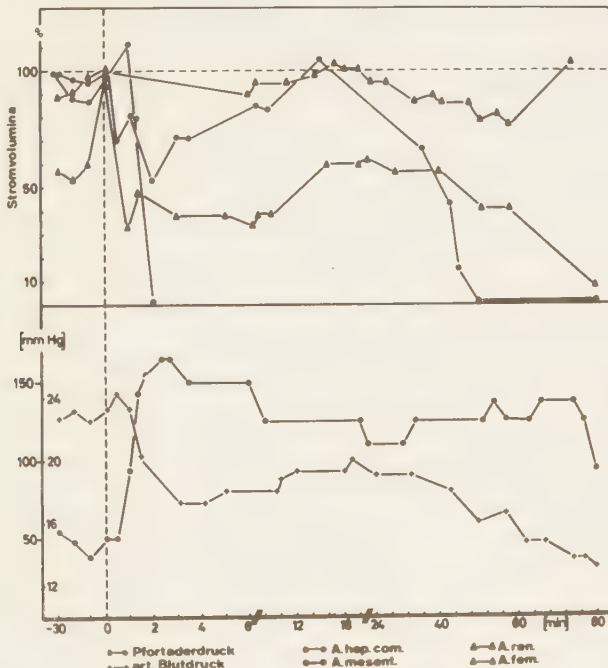


Abb. 10: Haemodynamische Veränderungen nach Endotoxininjektion in den Gesamtkreislauf eines Hundes, dessen Kopf isoliert von einem Spendertier durchblutet wurde (Versuch Nr. 20)

Es fällt auf, daß auch bei isoliert perfundiertem Kopf des Versuchstieres, einer Versuchsanordnung also, die eine Berührungsmöglichkeit von Endotoxin mit dem ZNS über den cerebralen Kreislauf ausschließt, der arterielle Druck ein Verhalten erkennen läßt wie es typischerweise nach Endotoxininjektion festgestellt wurde. In Versuch 20 blieb der Pfortaderdruck nach dem initialen Anstieg zwar

dauernd erhöht, fiel jedoch in den Versuchen 19 und 21 wieder auf den Ausgangswert ab. Die Durchblutung der 4 Organgebiete ließ in diesen Versuchen den aus der Gruppe II/4 bekannten druckabhängigen 3-Phasen-Verlauf erkennen, die geringste Veränderung zeigte ebenfalls in Übereinstimmung mit Gruppe II/4 die A. fem. -Durchblutung.

Zusammenfassend ergaben somit die Versuche mit isoliertem Kopfkreislauf keine wesentliche Änderung des Verhaltens von strömungswirksamen Drucken und der Organstromvolumina gegenüber den Versuchen mit intaktem Kopfkreislauf.

D. DISKUSSION

I. Die Phase des akuten Blutdruckabfalles

1) Die Bedeutung der Leber

Die haemodynamischen Veränderungen des Gesamtkreislaufes nach Endotoxinapplikation sind von mehreren Autoren^{12, 47, 55, 59} beschrieben worden. Unabhängig von der Bakterienart rufen die meisten Endotoxine gram-negativer Bakterien nach einer intravenösen Applikation folgende Reaktionen hervor⁶⁷: Nach Injektion eines solchen Endotoxins tritt ein Abfall des arteriellen und zentral-venösen Blutdrucks auf, der Pfortaderdruck steigt abrupt an. Das Herzminutenvolumen sinkt bis auf 30 % des Ausgangswertes, der Haematokrit und der Gesamtströmungswiderstand nehmen zu.

Die in den vorliegenden Versuchen gewonnenen Ergebnisse stimmen gut mit diesen Angaben überein. Der arterielle Blutdruck fiel nach Endotoxingabe in unseren Versuchen in 66 % der Fälle innerhalb von 4 min. um 50 % und stieg bis zur 28. min. wieder auf 60 bis 70 % des Ausgangswertes an. In der folgenden Stunde nahm der arterielle Blutdruck bis auf Werte von 40 - 60 mm Hg ab, ohne während der Versuchsdauer nochmals anzusteigen. Dieser Ablauf der arteriellen Blutdruckänderung zeigte somit deutlich 3 voneinander abgrenzbare Phasen, deren Verlauf auffälligerweise unabhängig war von der gegebenen Endotoxindosis (0,5 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht). Während der arteriellen Systemdruck in der ersten Phase des Endotoxinschocks fiel, konnten wir gleichzeitig einen steilen Pfortaderdruck (PVP) beobachten, wie er auch von anderen Autoren^{12, 48, 67} beschrieben wurde. Von Ausgangswerten von im Mittel 10 mm Hg stieg der PVP innerhalb von 3 min. um fast 100 % an, worauf sich sofort ein Abfall bis auf Höhe des Ausgangswertes innerhalb von 27 min. anschloß. Das Initialverhalten des PVP deutet auf ein Strömungshindernis in der Leberstrombahn hin. Übereinstimmend wird die gesamte haemodynamische Initialreaktion nach Endotoxingabe als Folge eines "intra- bzw. posthepatischen Blocks" gesehen, wobei durch erhöhte Tonisierung der Lebersphinkteren der venöse Blutrückstrom zum Herzen vermindert, das Füllungsvolumen reduziert wird und infolge inadäquater Frequenzsteigerung das Herzzeitvolu-

men und der arterielle Blutdruck stark absinken⁶⁸. Dieser Mechanismus konnte von MacLEAN und WEIL⁴² durch den Nachweis bestätigt werden, daß bei hepatektomierten Tieren der initiale Blutdruckabfall ausbleibt. Die Ursache für diesen "intra- bzw. posthepatischen Block" ist nicht eindeutig geklärt. Eine makroskopisch sichtbare Blutansammlung¹² und ein rascher Gewichtsanstieg der Leber nach Endotoxingabe⁴¹ weisen auf eine Konstriktion im venösen Teil der Leber hin, da gleichzeitig das Stromvolumen in der A. hep. abnimmt. Die Bedeutung einer Konstriktion im venösen Abflußgebiet wird auch dadurch ersichtlich, daß durch adrenergisch blockierende Substanzen³³ und Vasopressoren, die auf die Lebervenen eine spezifisch erweiternde Wirkung ausüben sollen⁷⁰, der venöse Ausstrom aus der Leber und somit der venöse Zustrom zum Herzen nach Endotoxingabe aufrechterhalten und dadurch der rasche arterielle Blutdruckabfall verhindert werden konnte. Neben der genannten Konstriktion im venösen Strombahnabschnitt der Leber scheinen auch die Lebersphinkteren eine wichtige Rolle bei dem akuten Verschuß der hepatischen Ausflußbahn zu spielen. HINSHAW et al.²⁷ konnten nämlich bei Versuchen am Affen nach Endotoxingabe keinen Anstieg des Pfortaderdruckes feststellen, was mit den beim Affen nur wenig ausgebildeten Leber-Sphinkteren und einem venösen Shunt-flow im Pfortadersystem erklärt wird.

2) Die Bedeutung der Mesenterial-, Nieren- und Muskelstrombahn

Von den beschriebenen Reaktionen im intrahepatischen Strömungsbahnabschnitt können Auswirkungen auf den Darmkreislauf erwartet werden. Tatsächlich kann hier sofort nach Endotoxinapplikation ein intensiver Blutandrang und Gewichtsanstieg^{29, 41} beobachtet werden. Diese Blutansammlung im Darmbereich muß jedoch nicht ausschließlich durch einen Rückstau von der Leber her erklärt werden. HINSHAW und NELSON²⁹ sehen die Ursache der Gewichtszunahme in einem Widerstandsanstieg im venösen Teil des Mesenterialgefäßgebietes, wobei die durch Endotoxin gegenüber endogenem Adrenalin überempfindlich gewordenen Venolen²⁹ konstringieren. Auf die Erhöhung des Adrenalinpiegels im Endotoxinschock wird später noch weiter eingegangen werden. LILLEHEI und MacLEAN⁴⁰ beschrieben ebenfalls eine sichtbare Konstriktion der Mesenterialgefäße nach Endotoxingabe; in ihren Perfusionsversuchen an der A. mes.

sup. stieg der Perfusionsdruck bei volumenkonstanter Perfusion nach Endotoxingabe von 100 mm Hg auf 300 mm Hg an. Letztere Ergebnisse stimmen überein mit neueren Befunden von MESSMER und LANGE⁴⁵. In den vorliegenden Versuchen stieg der relative Strömungswiderstand in der A. mes. sup. sofort nach Endotoxingabe an und erreichte nach 90 min. das Dreifache des Ausgangswertes. MEYER und VISSCHER⁴⁴ beobachteten dagegen 10 min. nach Endotoxingabe einen deutlichen Abfall des Gesamtströmungswiderstandes im Darmkreislauf und einen Wiederanstieg auf den Kontrollwert innerhalb von 1 Stunde.

Die Wirkung von Endotoxin auf die Haemodynamik des Nierenkreislaufes wurde von HINSHAW und Mitarb.²⁴ genauer untersucht. Sie konnten nach einer Endotoxininjektion in die Femoralvene beim eviszerierten Hund innerhalb von 15 bis 35 sek - unabhängig vom arteriellen Blutdruck - einen raschen Gewichtsabfall der Niere beobachten, der ein Minimum nach 10 bis 20 min. erreicht hatte. Der arterielle Blutdruck fiel in ihren Versuchen erst 80 bis 220 sek. nach Endotoxingabe. Die Autoren führen den Gewichtsverlust auf eine akute Minderdurchblutung zurück, wobei sie allerdings zwischen direkter oder indirekter Endotoxinwirkung nicht unterscheiden können.

Auf Grund der Versuche von GILLENWATER et al.¹⁴ mit volumenkonstanter Nierenperfusion dürfte diese initiale akute Minderdurchblutung durch eine intrarenale Steigerung des Strömungswiderstandes verursacht werden; sie fanden jedoch 5 - 10 min. nach Endotoxininjektion einen erneuten Widerstandsanstieg, der als Folge des nun reduzierten arteriellen Blutdrucks gedeutet wird. Die frühe Reaktion des Nierenkreislaufes, wie von GILLENWATER et al. beschrieben, konnte in den eigenen Versuchen aus methodischen Gründen nicht beobachtet werden. Am Ende der ersten Phase war der relative renale Strömungswiderstand praktisch unverändert, was bei sinkender Durchblutung auf ein rein druckpassives Verhalten dieses Teilkreislaufes hindeutet.

Die Wirkung von Endotoxin auf die Niere scheint jedoch nur haemodynamischer, nicht nephrotoxischer Art zu sein,^{14, 64} da durch Phentolamin die Anfangsreaktion der Nierengefäße verhindert werden kann.

Vergleicht man das Verhalten einzelner Organstromvolumina anhand von Mittelwertskurven von 4 Versuchen, in denen sich die Stromvolumina aller 4 Organe (A. hep., A. ren., A. mes. sup., A. fem.) simultan messen ließen, so fällt in der ersten Phase des Schocks auf, daß die Durchblutung in der A. hep. comm. am schnellsten und stärksten, die der A. ren. am langsamsten und schwächsten gedrosselt wird. Der prozentuale Abfall des Stromvolumens in der A. mes. sup. und der A. fem. erreicht etwa den gleichen Wert, wobei jedoch die Abnahme der Mesenterialdurchblutung im Vergleich zur Femoralisdurchblutung etwas verzögert einsetzt, ihren tiefsten Wert aber dennoch etwas früher erreicht. Geordnet nach dem Ausmaß der Stromvolumenreduktion fanden LILLEHEI et al. (1964)³⁸ beim Endotoxinschock folgende Reihenfolge der untersuchten Gefäßgebiete: A. mes. sup., A. carot., A. ren., FELL (1966)¹⁰ ermittelte beim haemorrhagischen Schock folgende Reihenfolge: Art. ren., A. mes. sup., A. fem., A. carotis interna, womit er die Ergebnisse von ABEL und MURPHY (1962)¹ bestätigen konnte. Der renale oder mesenterale Strömungswiderstand steigen nach Haemorrhagie kontinuierlich um mehr als das 5-fache an. Gleichzeitig steigt der Widerstand in der A. fem. an, fällt aber mit zunehmender Entblutung wieder auf die Höhe des Ausgangswertes ab¹⁰. Nach Endotoxingabe in den eigenen Versuchen konnte sofort eine Zunahme des Strömungswiderstandes in der A. mes. sup. beobachtet werden, wobei innerhalb von 80 min. das 3-4fache des Ausgangswertes erreicht wurde. Dagegen blieb der renale Widerstand bis zur 60. min. nach Endotoxingabe nahezu konstant und stieg erst ab dieser Zeit gering an. Der Widerstand in der A. fem. zeigte bis zur Hälfte der zweiten Schockphase einen Anstieg auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes und erreichte innerhalb der folgenden 60 min. wieder die Höhe des Ausgangswertes. Die auffallendste Veränderung zeigte der Strömungswiderstand in der A. hep.: Er stieg nämlich - synchron mit dem abrupten Anstieg des Pfortaderdruckes - um ca. 620 % an, fiel jedoch ebenso rasch auf seinen Ausgangswert wieder ab, und veränderte sich danach nur noch wenig.

3) Druckstromstärkebeziehung der abdominellen Teilkreisläufe

Auf Grund der gleichförmigen Stromvolumenänderung, sowohl beim haemorrhagischen Schock als auch beim Endotoxinschock, wäre demnach keine gefäßspezifische Wirkung von Endotoxin zu erörtern, sondern die Stromvolumenänderungen könnten lediglich als Folge einer hypovolämischen Phase am normovolämischen Tier (Blutrückstau wie oben dargelegt) aufgefaßt werden.

Ein exakter Vergleich der initialen Durchblutungsänderungen bei beiden Schockformen ist aber nur möglich, wenn man in der ersten Phase aus den entsprechenden Druck- und Durchblutungswerten die Druckstromstärkekurve erstellt. Auf diese Weise ergibt sich, daß sich die normovolämische Drucksenkung durch Endotoxin ganz wesentlich von der hypovolämischen Drucksenkung durch Entbluten und auch von der normovolämischen Drucksenkung durch Ganglienblockade unterscheidet (Abb. 11).

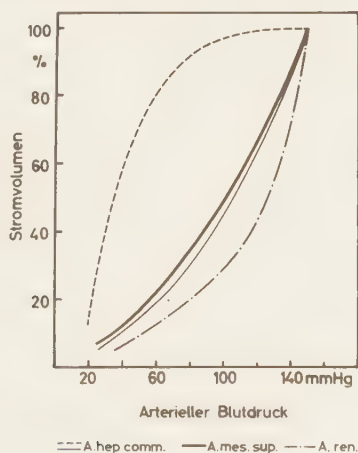


Abb. 11: Druck-Stromstärkebeziehung der art. Leber- A. mes.- und A. renalis-Durchblutung (Mittelwerte aus je 6 Einzelversuchen). Gestrichelte Linie: Mittelwerts-I/P-Kurve für die A. hep.-Durchblutung bei rascher haemorrhagischer Drucksenkung. (Errechnet aus den Werten von MESSMER und Mitarb. 1966)

Bei rascher hypovolämischer Drucksenkung ist sowohl für die arterielle Leberdurchblutung^{3, 7, 21, 46} wie auch - seit längerer Zeit bekannt - für die Nierendurchblutung^{23, 25, 50, 66} eine Autoregulation der Durchblutung gefunden worden, die sich in einer zur Druckachse konkaven Druckstromstärkekurve äußert. Die Mesenterialdurchblutung scheint nach Befunden von JOHNSON^{34, 45} und SCOTT und DABNEY⁵⁴ ebenfalls eine Autoregulation in diesem Sinne aufzuweisen.

Erstellt man die Druckstromstärkebeziehung für die genannten Organkreisläufe in der ersten Phase des Endotoxinschocks, so findet man für alle 3 Gefäßabschnitte auffallenderweise nur druckachsenkonvexe Kurvenverläufe, die sich durch ihre verschiedene Steilheit unterscheiden. In Abbildung 11 sind aus Mittelwerten aus 6 Einzelversuchen die Druckstromstärkebeziehungen für die A. hep., die A. mes. und die A. ren. dargestellt. Ihnen gegenübergestellt ist eine Mittelwertskurve der A. hep.-Durchblutung bei rascher Blutdrucksenkung (errechnet aus den Werten von MESSMER et al. 1966), welche im Gegensatz zu den I/P.-Beziehungen bei normovolämischer Drucksenkung durch Endotoxin abszissen-konkaven Verlauf aufweist. Das bedeutet, daß die Autoregulation in diesen Gefäßgebieten nach Endotoxingabe aufgehoben ist, und ein druckpassives Verhalten der Organdurchblutung vorliegt. Am meisten druckpassiv verhält sich dabei die Stromvolumenreduktion in der A. ren.

Es erhebt sich somit die Frage, wie Endotoxin die Eigenregulation der abdominalen Teilkreisläufe beeinflussen kann.

Die an allen Organen gleichsinnige Änderung der normalen Gefäßreaktion und Aufhebung der Autoregulation durch Endotoxin rechtfertigt die Vermutung einer zentral gesteuerten Änderung der Gefäßreaktivität. In den Versuchen, bei denen der Kopfkreislauf des Versuchstieres isoliert perfundiert und somit funktionell vom Gesamtkreislauf getrennt war, konnten wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren^{4, 58, 67} einen wesentlichen Einfluß des ZNS bei der Schockentwicklung nach intravenöser Endotoxinapplikation ausschließen, da sich in diesen Versuchen im Vergleich zu der ersten Versuchsgruppe weder im arteriellen Druckverhalten, noch im Verhalten der Organdurchblutungen wesentliche Unterschiede ergaben. Da in diesen Versuchen das Endotoxin mit dem ZNS der Versuchstiere nicht in Berührung kam, sich aber dennoch in allen drei Versuchen

ein klassischer Endotoxinschock entwickelte, kann somit eine periphere Endotoxinwirkung als sicher angenommen werden. Die periphere, lokal eingesetzte Endotoxinwirkung wird auch deutlich in der Gruppe C II der Versuche, in denen der arterielle Blutdruck nur langsam abfiel, während die Organdurchblutungsänderung druckunabhängig einen Ablauf in drei Phasen zeigte. Das bedeutet, daß die Reduktion der Organdurchblutung nicht als alleinige Folge des initialen Blutdruckabfalles angesehen werden kann, sondern auch als Folge eines lokal erhöhten Gefäßwiderstandes gedeutet werden muß.

PENNER und KLEIN⁴⁹ dagegen wiesen einen deutlichen Einfluß des ZNS auf die Schockgenese nach durch Versuche an Hunden mit isoliertem Hirnkreislauf, wobei das Endotoxin in den Hirnkreislauf selbst injiziert wurde. Das von PENNER und KLEIN verwendete Endotoxin von *Shigella dysenteriae* hat jedoch im Gegensatz zum Endotoxin von *Escherichia coli* auch eine neurotoxische Wirkung, die für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein könnte.

II. Langsamer, kontinuierlicher Blutdruckabfall

Der genaue Mechanismus, wie Endotoxin den initialen Blutdruckabfall bewirkt, ist dennoch unklar, nachdem auch am Hund dieser initiale Blutdruckabfall nicht regelmäßig eintritt, sondern, wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, (s. C II/1 Gruppe 2) auch ausbleiben kann: In 5 Versuchen fiel der arterielle Blutdruck erst innerhalb von 86 min. auf 58 % des Ausgangswertes ab, wobei jedoch der Pfortaderdruck (wie in den Versuchen mit steilem initialem Blutdruckabfall) innerhalb von 3 Minuten auf das Doppelte des Ausgangswertes anstieg.

Diese Befunde können vielleicht auf eine mögliche Resistenzentwicklung gegen die primären Wirkungsmechanismen von Endotoxin (erste Phase) bei einigen Versuchstieren hindeuten. Da die Endotoxine der meisten gram-negativen Bakterien Antigenwirkung besitzen^{59, 73} ist sowohl eine Sensibilisierung als auch eine Resistenzentwicklung gegen diese Toxine möglich. SCHÄDLER und DUBOS⁵² konnten eine primäre Toxizität von Endotoxinen und eine Sensibilisierung durch gram-negative Bakterien nachweisen, indem sie zeigten, daß steril aufgewachsene weiße Mäuse, gegenüber Endotoxinen resistenter waren als normal aufgezogene Mäuse. Der Endotoxinschock könnte also angesehen werden als immunologische Reaktion mit tödlichem Ausgang, der nur bei solchen Tieren manifest wird, die schon früher durch gram-negative Bakterien sensibilisiert wurden. Diese Auffassung wurde auch von anderen Autoren bestätigt^{13, 69}. Daraus geht hervor, daß die Anfangsphase des Endotoxinschocks möglicherweise einen Immunmechanismus vom anaphylaktischen Typ in sich schließt, wobei das Endotoxin als Antigen mit einem Antikörper unter Einbeziehung des Komplements reagiert. GILBERT und BRAUDE¹³ konnten unmittelbar nach Endotoxingabe einen Abfall des Komplementspiegels und einen erniedrigten Titer der Antikörper gegen Endotoxin nachweisen. SPINK⁵⁶ sah bei Hunden nach Endotoxinapplikation einen maximalen Komplementtiterabfall nach 10 min, und einen anschließenden Wiederanstieg, besonders bei den Hunden, die sich

wieder erholen. Bei dieser Antigen-Antikörperreaktion wird wie bei jeder anaphylaktischen Reaktion Histamin freigesetzt. Nachdem nachgewiesen ist, daß Histamin auf die Lebervenen konstriktorisch wirkt, könnte auf diese Weise der Leberausflußblock erklärt werden. Andererseits kann durch häufigere Injektionen von kleinen Dosen von Endotoxin eine Resistenz gegenüber der Endotoxinwirkung^{59, 73} erreicht werden. Die Reaktion des Organismus auf eine Endotoxindosis ist demnach abhängig von dem Zustand des RES¹⁸ und dessen Fähigkeit, ein in den Organismus eingedrungenes Endotoxin zu inaktivieren. Es konnte gezeigt werden,⁶³ daß eine Toleranz gegenüber Endotoxin verbunden ist mit einer schnelleren Elimination von Lipopolysacchariden aus dem Blute durch das RES. Diese Toleranz kann aufgehoben werden durch intravenös verabreichte Kolloide in größeren Mengen, wodurch die Funktion dieses Systems gestört wird.

Das in den vorliegenden Versuchen aufgezeigte unterschiedliche Verhalten der Versuchstiere nach Endotoxininjektion scheint auf Grund dieser Kenntnisse auf einer unterschiedlichen Resistenzentwicklung oder auf einem unterschiedlichen Aktivitätszustand ihres RES zu beruhen; daß lediglich die markante initiale Blutdruckreaktion in diesen Versuchen ausgeblieben war, sich aber dennoch immer ein letaler Schock entwickelte, könnte als Teilrefraktärität des Versuchstieres gegenüber dem zugeführten Endotoxin aufgefaßt werden.

III. Phase des Wiederanstiegs und terminalen Abfalls des arteriellen Blutdrucks

Wie bisher dargestellt, zeigten sich bereits in der ersten Phase des Endotoxinschocks deutliche Unterschiede in Durchblutungsverhalten der einzelnen Organe. Auch in der zweiten und dritten Phase lassen sich organspezifische Unterschiede feststellen. Während das Gewicht der Leber nach 3 min. wieder abfällt und seinen Normalwert innerhalb von 5 - 25 min.⁴¹ wieder erreicht, steigt das Gewicht des Darmes weiterhin ständig an.⁴¹ Die Abnahme des Lebergewichts am Ende der ersten Phase weist darauf hin, daß der Leberausflußblock beseitigt ist, was auch durch den gleichzeitig abfallenden Pfortaderdruck bestätigt wird. Das hat zur Folge, daß der venöse Rückstrom zum Herzen wieder größer wird und die Herzfüllung ansteigt, was zu einem Wiederanstieg des Blutdruckes führt (zweite Phase). Dieser Vorgang wird unterstützt durch eine beginnende Zentralisation und eine Katecholaminausschüttung⁵¹ auf Grund der ersten hypotonen Phase, so daß die zweite Phase des Endotoxinschocks als Gegenregulationsphase angesehen werden kann, in welcher der arterielle Blutdruck und die Organdurchblutung wieder angehoben werden sollen, was vorübergehend auch zutrifft. Der zunehmende Gewichtsanstieg im Darm zeigt jedoch eine weiter zunehmende Blutansammlung im Darm an. Nach 50 und 60 min. war der

mesenteriale Strömungswiderstand im arteriellen Segment um 50 %, im venösen um 500 % über den Kontrollwert angestiegen, um 40 % dagegen abgefallen im prae- und postkapillären Bereich.⁴⁴ Dies begünstigt über die Erhöhung des Kapillardruckes die Entstehung von Ödemen. Auch auf die Gefäße der Skelettmuskulatur übt Endotoxin eine den Widerstand vorübergehend erhöhende Wirkung aus. HINSHAW et al³⁰ konnten an isolierten, denervierten Hundepfoten einen Druckanstieg in den kleinen Venen nach Endotoxingabe nachweisen, der durch eine Kontraktion dieser Gefäße verursacht wurde und hinreichend war, die entstehenden Ödeme und den damit zusammenhängenden Gewichtsanstieg der Extremität rein hydrostatisch zu erklären. In der Endphase des Schocks fällt der Gefäßwiderstand der Extremitäten wieder ab,^{12, 30} was auf einer Dilatation der Gefäße beruht, die eine veränderte Reaktionsbereitschaft auf sonst pressorisch wirkende Substanzen aufweisen.³⁰ Mit diesen Versuchen stimmen gut die Ergebnisse in unseren Versuchen überein, die am Ende des Schockversuches in der A. fem. einen Gefäßwiderstand in Höhe des Ausgangswertes und eine Durchblutung aufzeigen, die zu diesem Zeitpunkt weit über den Stromvolumina der anderen gemessenen Organkreisläufe liegt.

Nach WIGGERS⁷⁶ kommt die terminale arterielle Hypotension ohne Konstriktion der Lebervenen zustande. (Vergleiche 1. Schockphase). Wie auch aus einem Vergleich der Verlaufskurve des arteriellen Blutdrucks und des Stromvolumens in der A. hep. ersichtlich ist, zeigt die Durchblutungsänderung in der A. hep. in allen 3 Phasen des Schocks ein druckabhängiges Verhalten nach Endotoxingabe. Die terminale Durchblutungsabnahme in der A. hep. scheint also eine rein passive Folge des arteriellen Blutdruckabfalles und keine Rückwirkung einer möglichen venösen Stase zu sein.

Vergleicht man die Stromvolumenänderung der einzelnen Teilkreisläufe, so zeigen alle im Prinzip den selben Ablauf in 3 Phasen. Auch MEYER⁴⁴ konnte an der A. mes. sup. nach Endotoxingabe einen charakteristischen, zeitlichen Verlauf der Durchblutungsänderung in drei Phasen beobachten: Einen initialen Abfall, einen Wiederanstieg und einen weiteren Abfall bis zur 60. min. nach Endotoxingabe.

Die große qualitative und zeitliche Streuung innerhalb der gleichen Organe in den einzelnen Versuchen ist dabei wohl auf eine unterschiedliche Endotoxinsensibilität der Versuchstiere zurückzuführen.

Während die Durchblutungsänderung in der A. hep. in allen 3 Schockphasen parallel zur arteriellen Blutdruckänderung verläuft, zeigen die Stromvolumina in der A. mes. sup., A. ren., und A. fem. in der zweiten Phase, während der arterielle Druck schon wieder ansteigt, noch eine vasokonstriktorische Neigung. Bis zum Ende der zweiten Phase lassen sich weitere organspezifische Unterschiede erkennen. Die Mesenterial- und Femoralis-Durchblutung bleiben in ihrer Zunahme hinter der Nieren- und arteriellen Leberdurchblutung zurück. Der prozentuale Wiederanstieg des Stromvolumens ist bei der A. hep. am größten (36 %), bei der A. mes. sup. am geringsten (10). In der dritten Phase setzt der Abfall der Mesenterialdurchblutung am frühesten ein. Er zeigt außerdem von allen gemessenen Organen in dieser Phase den steilsten Verlauf und wird erst am Ende des Versuches etwas flacher, nachdem etwa 25 % der Ausgangsdurchblutung erreicht sind. Die Abnahme in der Durchblutung der A. hep. und A. ren. folgt im Vergleich mit der A. mes. um 10 bzw. 15 min. verzögert nach, während die Femoralisdurchblutung zu diesem Zeitpunkt noch eine ansteigende Tendenz aufweist. Am Ende des Versuches liegt die Durchblutung der A. fem. über der der A. hep. und beide über dem Stromvolumen der A. mes. und A. ren., das in der terminalen Schockphase in beiden Arterien etwa gleich groß ist.

Der Mesenterialkreislauf wird also, nach unseren Ergebnissen zu urteilen, von Endotoxin am meisten beeinflusst. Der initiale Abfall der Durchblutung ist zwar nicht der größte, in der zweiten Phase jedoch nimmt das Stromvolumen in der A. mes. sup. im Vergleich zu den anderen gemessenen Organstromvolumina am wenigsten zu, wonach sich sofort ein steiler terminaler Durchblutungsabfall anschließt auf einen Wert, der nur noch von der Nierendurchblutung in der Endphase erreicht wird. Diese hämodynamischen Veränderungen werden durch die blutchemischen Analysen gut bestätigt. Der Lactat-, pH- und Standardbikarbonatwert zeigen, daß das Mesenterialgefäßgebiet von allen gemessenen Organen in seinem Stoffwechsel durch Endotoxin am meisten geschädigt wird. Der Nierenkreislauf

dagegen scheint in unseren Versuchen durch Endotoxingabe zunächst nur wenig beeinflusst zu werden. Der Stromvolumenabfall in der A. ren. ist in der Initialphase der geringste von allen gemessenen Organstromvolumina, der Gefäßwiderstand liegt zu Beginn im Bereich der Ausgangswerte. Erst in der terminalen Phase bei starkem arteriellen Blutdruckabfall steigt der Gefäßwiderstand an, während die Durchblutung rapide absinkt.

Wie die Durchblutungskurve der A. fem. zeigt, wird die Durchblutung der Extremitäten auf die Dauer am wenigsten beeinträchtigt. Der Wiederanstieg des Stromvolumens in der Art. femoralis in der zweiten Phase erfolgt zwar von allen Organen am langsamsten, erreicht aber hohe Werte, die nach einer leichten terminalen Abnahme bis zum Versuchsende beibehalten werden. Dies stimmt gut überein mit der Normalisierung des Gefäßwiderstandes in der A. fem. in der dritten Schockphase. Eine relative arterielle Dilatation der peripheren Gefäße wird auch von GILBERT¹² berichtet; sie sichert zwar die periphere Durchblutung, fördert aber auch den großen Blutabstrom in die Peripherie auf Kosten der lebenswichtigen Organe, was ein weiterer Faktor für die Irreversibilität des Schocks sein dürfte¹⁶.

Neben diesen Faktoren werden in der Literatur noch viele andere Ursachen genannt, die für den Endotoxinschock von Bedeutung sind²⁶.

IV. Die Bedeutung gefäßaktiver Substanzen

Die aktive Rolle des Histamins oder eines histaminähnlichen Stoffes⁶⁵ wird von mehreren Autoren hervorgehoben. Von HINSHAW und anderen²⁶ wurde Histamin als Schocktoxin bezeichnet. Diese Angaben stützen sich unter anderem auf die Tatsache, daß unmittelbar nach Endotoxingabe im Blut erhöhte Histaminspiegel nachgewiesen werden können^{5,53}, wobei zusätzlich eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der Gefäße auf Histamin nach Endotoxingabe besteht. Die erhöhten Histaminspiegel beruhen dabei vor allem auf einer vermehrten Histaminsynthese^{28,53} und weniger auf einer vermehrten Freisetzung aus Histamindepots. Die Wirkung des Histamins besteht in einer starken Konstriktion der Lebervenen⁹, wodurch der Leberausflußblock in der ersten Schockphase erklärt wird, weiterhin in einer Dilatation der Arteriolen und Konstriktion der Venolen im Darm und in den Extremitäten²⁰, was für die Blutansammlung im

Darm und in der Peripherie verantwortlich sein dürfte. Versuche mit Antihistaminika^{2, 62} bestätigen diese Annahme. MEYER⁴³ konnte bei seinen Versuchen jedoch keinen bedeutenden Einfluß des Histamins auf die Schockgenese nach Endotoxinapplikation beobachten.

Neben Histamin scheinen auch Adrenalin und Noradrenalin einen entscheidenden Einfluß an der Schockentwicklung zu besitzen^{15, 39, 51, 60}. Innerhalb kurzer Zeit nach Endotoxinapplikation konnte ein Anstieg des Blut-Katecholaminspiegels nachgewiesen werden⁵¹. Adrenalin kehrt jedoch beinahe wieder auf die Kontrollwerte zurück; dennoch kann der angestiegene Katecholaminspiegel für die frühe Vasokonstriktion beim Hund verantwortlich gemacht werden. Die Entwicklung der irreversiblen Phase im Endotoxinschock soll ferner damit zusammenhängen, daß die Reaktionsbereitschaft der prä- und postkapillären Gefäßabschnitte auf vasopressorisch und vasodepressorisch wirkende Mittel in dieser Phase des Endotoxinschocks verändert ist³⁰.

Eine solche veränderte Reaktivität der Blutgefäße auf Adrenalin nach Endotoxingabe wurde auch von anderen Autoren beobachtet^{15, 77}. Neuere Versuche von SPINK et al.⁵⁷ beim Endotoxinschock am Hund haben jedoch ergeben, daß zwar der Adrenalinspiegel mit dem Ausmaß der arteriellen Hypotension ansteigt, daß er jedoch nicht Entstehungsursache des Schocks ist.

Neben Histamin und Adrenalin wird auch das Serotonin in Zusammenhang gebracht mit der Schockentwicklung nach Endotoxininjektion. Eine erhöhte Serotoninfreisetzung nach Endotoxingabe wird von DAVIS⁵ und ROSENBERG⁵¹ berichtet. Es wirkt dabei auf die großen Venen- und Arterien konstriktorisch, auf die kleinen Gefäße dilatatorisch¹⁹. Durch Überlagerung mit der genannten Histaminwirkung wird dadurch die Blutansammlung im Darmgebiet gefördert. Durch Verhinderung der Serotoninsynthese^{36, 62} werden die hämodynamischen Wirkungen von Endotoxin deutlich abgeschwächt oder blockiert, was als Beweis der Beteiligung des Serotonins am Schockgeschehen gedeutet wird. Als weitere humorale Faktoren, die im Endotoxinschock Bedeutung besitzen, werden Plasmakinine genannt. Nach Ergebnissen von MEYER, WERLE und GREEFF^{17, 43, 71, 72} wurden nach Endotoxingabe erhöhte Kininspiegel im Plasma gefunden. (Indirekt durch Nachweis einer Abnahme der Plasmakininogene). Nachdem die Plasmakinine eine starke vasodilatatorische Wirkung besitzen,

könnten sie zur Persistierung und schließlich zur Irreversibilität des Endotoxinschocks wesentlich beitragen. Sie erhöhen außerdem die Kapillarpermeabilität, was einen großen Plasmaverlust zur Folge hat. Nach MEYER und GREEFF wurden die erhöhten Kininwerte innerhalb von 5 - 6 min. nach Endotoxingabe beobachtet. In den vorliegenden Versuchen ließ sich jedoch zu diesem Zeitpunkt nur in einigen Versuchen ein Kininogenabfall (d. h. Kininanstieg) nachweisen, so daß die vorliegenden Versuche auf diese Frage keine sichere Antwort zulassen.

Neben den oben genannten Endotoxinwirkungen sind in der Literatur noch viele andere beschrieben, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll, da die eigenen Ergebnisse zur Interpretation dieser Effekte keinen Beitrag zu liefern vermögen. Erwähnt seien jedoch eine Störung der Mikrocirkulation durch Störungen im Blutgerinnungssystem nach Endotoxinapplikation^{6, 11, 22, 32} und eine Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens im Endotoxinschock, die jedoch nach GRABLE und Mitarb.¹⁶ nur einen zusätzlichen Faktor in einem schon geschädigten Organismus darstellen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Bei 21 Hunden wurde durch intravenöse Injektion von Coli-Endotoxin ein experimenteller Schock ausgelöst. Neben blutiger Messung von arteriellem, zentralvenösen und portalem Blutdruck wurden die Stromvolumina in der A.hep.comm., der A.mes. sup., der A.ren.dextra und der A.fem. dextra mittels elektromagnetischem Flowmeter registriert. In zeitlichen Abständen von 15 und 60 min nach Endotoxingabe wurde aus den einzelnen Organkreisläufen Proben von Venenblut zur Bestimmung der Lactat-Wasserstoffionen-Bicarbonat- und Kinogenkonzentration entnommen.
- 2) Nach Endotoxininjektion ergab sich in 66% der Fälle - beurteilt nach dem Verhalten des arteriellen Systemdrucks - ein Schockablauf in 3 Phasen. Die Veränderungen der Organ-Stromvolumina lassen sich in diese 3 Phasen gut einordnen; in der ersten Phase findet sich ein gleichgerichteter starker Abfall, der Wiederanstieg der Stromvolumina in der zweiten Phase und der finale Abfall in der dritten Phase verlaufen jedoch zeitlich und quantitativ different. In 34% der Versuche sank unabhängig von der Endotoxindosierung der Blutdruck nur langsam bis zum Exitus des Tieres ab, dennoch liessen die Organdurchblutungen ebenfalls einen - wenn auch abgeschwächten- dreiphasigen Verlauf erkennen.
- 3) Von den gemessenen Stromvolumina wurden die der A. hep. und der A. mes. sup. unter der Endotoxinwirkung am stärksten gedrosselt. Die in der ersten Phase der raschen Drucksenkung ermittelten I / P- Kurven deuteten auf einen hohen Vasomotorentonus hin, die für diese Gefäßgebiete bekannte Autoregulation schien aufgehoben. Versuche mit isoliertem Kopfkreislauf beweisen, daß die beschriebenen Kreislaufveränderungen durch lokale, vermutlich indirekte Endotoxinwirkungen zustande kommen. Es wird vermutet, daß Endotoxin die Sensibilität gegen endogen ausgeschüttete Katecholamine und eventuell andere gefäßaktive Stoffe steigert.
- 4) Die Untersuchung über den Säure-Basen-Haushalt bestätigte die durch die unterschiedlich starke Durchblutungsminde rung induzierte, in den einzelnen Organkreisläufen verschieden starke Acidose. Die Versuche gaben keinen sicheren Hinweis, daß ein Anstieg der Plasmakinine für die Endotoxinwirkung verantwortlich ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL, F. L., MURPHY, Q. R.: Amer. J. Physiol. 202, 978 (1962)
Mesenteric, renal and iliac vascular resistance in dogs after hemorrhage.
2. ANDERSON, L. F., H. KUIDA, H. H. HECHT:
Amer. J. Physiol. 204, 983 (1963)
Influence of promethazine on circulatory response to endotoxin in dogs.
3. BRAUER, R. W.:
Circulat. Res. 14/15, 213 (1964) Suppl. D)
Autoregulation of blood flow in the liver.
4. BRAUDE, A. J., F. J. CAREY, M. ZALESKY:
J. clin. Invest. 34, 858 (1955)
Studies with radioaktive endotoxin.
II. Correlation of physiologic effects with distribution of radioactivity in rabbits injected with lethal dosis of E. coli endotoxin labelled with radioactive sodium chromate.
5. DAVIS, B. R., W. L. BAILEY, N. P. HANSON:
Amer. J. Physiol. 205, 560 (1963)
Modification of serotonin release and histamin release after E. coli administration.
6. DES PREZ, R. M., H. I. HOROWITZ, E. W. HOOK:
J. exp. Med. 114, 857 (1961)
Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets. Platelet aggregation and release of platelet factors in vitro.
7. DEVENS, K.:
Habilschrift, München 1965
Druckstromstärkebeziehung der hepatalen Zirkulation.
8. ENZENBACH, R., W. BRENDEL, K. MESSMER:
Langenbeck's Arch. Clin. Chir. 302, 136 (1963)
Möglichkeiten und Grenzen der selektiven Hirnkühlung.
9. ESSEX, H. E., W. D. THOMAS:
Proc. Staff Meeting Mayo Clinic 1950, 25, 34
zitiert nach Nr. 56
The response of the hepatic venous circulation to certain substances given intravenously.
10. FELL, C.:
Amer. J. Physiol. 210, 863 (1966)
Changes in distribution of blood flow in irreversible hemorrhagic shock.

11. GANS, H., M. HANSON, W. KRIVIT:
Surgery 53, 792 (1963)
Effect of endotoxin on clotting mechanism
on the relationship between hypercoagulability
plasminogen activator activity and antithrom-
bin activity.
12. GILBERT, R.P.:
Physiol. Rev. 40, 245 (1960)
Mechanisms of the hemodynamic effects of
endotoxin.
13. GILBERT, V.E., A. J. BRAUDE: J. exp. Med. 116, 477 (1962)
Reduction of serum complement in rabbits
after injection of endotoxin.
14. GILLENWATER, J. Y., E. S. DOOLEY, E. D. FRÖHLICH:
Amer. J. Physiol. 205, 293 (1963)
Effects of endotoxin on renal function and
hemodynamics.
15. GOURZIS, J. T., M. W. HOLLENBERG, M. NICKERSON:
J. exp. Med. 114, 593 (1961)
Involvement of adrenergic factors in the ef-
fects of bacterial endotoxin.
16. GRABLE, E., I. ISRAEL, J. WILLIAMS, J. FINE:
Ann. Surg. 157, 361 (1963)
Blood volume in exp. endotoxin and hemor-
rhagic shock.
17. GREEFF, K., K. SCHARNAGEL, R. LÜHR, H. STROBACH:
Naunyn.-Schmiedbergs Arch. exp. Path.
und Pharmak. 253, 235 (1966)
Die Abnahme des Kininogengehaltes des Plas-
mas beim toxischen, anaphylaktischen und
anaphylaktoiden Schock.
18. GREISMAN, S. E., F. A. CAROZZA, J. D. HILLS:
J. exp. Med. 117, 663 (1963)
Mechanism of endotoxin tolerance. Relation-
ship between tolerance and reticuloendothelial
system phagocytic activity in the rabbit.
19. HADDY, F. J., M. FLEISCHMANN, D. A. EMANUEL:
Circulat. Res. 5, 247 (1957)
Effect of epinephrine, norepinephrine and
serotonin upon systemic small and large ves-
sel resistance.
20. HADDY, F. J.:
Amer. J. Physiol. 198, 161 (1960)
Effect of histamine on small and large vessel
pressures in the dog foreleg.

33. JAMPIETRO, P.F., L.B. HINSHAW, C.M. BRAKE:
Amer. J. Physiol. 204, 611 (1963)
Effect of an adrenergic blocking agent in
vascular alteration associated with endo-
toxin shock.
34. JOHNSON, P.C.:
Amer. J. Physiol. 199, 311 (1960)
Autoregulation of intestinal blood flow.
35. JOHNSON, P.C.:
Circulat. Res. 14/15, 225 (1964) (Suppl. I)
Origin, localisation and homeostatic signi-
ficance of autoregulation in the intestine.
36. KOCHLER, J.A., Th.J. TSAGARIS, H. KUIDA, H.H. HECHT:
Amer. J. Physiol. 204, 987 (1963)
Inhibition of endotoxin-induced pulmonary
vasoconstriction in dogs by alpha-methyl dopa.
37. KOLIN, A.:
Proc. Soc. exptl. Biol. Med. 35, 53 (1936)
An electromagnetic flowmeter.
Principles of the method and its application
to blood flow measurements.
38. LILLEHEI, R.C., J.K. LONGERBEAM, J.H. BLOCK, W.G. MANAX:
in shock, ed. by S.G. Hershey
Little Brown Comp., Boston 1964
39. LILLEHEI, R.C., L.D. Mac LEAN:
Arch. Surg. 78, 464 (1959)
Physiological approach to successful treat-
ment of endotoxin shock in the exp. animal.
40. LILLEHEI, R.C., MacLEAN, L.D.:
Ann. Surg. 148, 513 (1958)
The intestinal factor in irreversible shock.
41. MacLEAN, L.D., M.H. WEIL, W.W. SPINK, M.B. VISSCHER:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92, 602 (1956)
Canine intestinal and liver weight changes
induced by E. coli endotoxin.
42. MacLEAN, L.D., M. H. WEIL:
Circulat. Res. 4, 546 (1956)
Hypotension (shock) assoziated with the ad-
ministration of endotoxin (gram-negative) to
the dog.
43. MEYER, A.:
Habil.-Schrift, München
Metabolische Veränderungen beim Endoto-
xinschock unter besonderer Berücksichtigung
der Plasmakinine.
44. MEYER, M.W., M.B. VISSCHER:
Amer. J. Physiol. 202 (5), 913 (1962)
Partial analysis of segmental resistances in
intestinal vessels after endotoxin.

45. MESSMER, K., LANGE, Th.: unveröffentlichte Befunde
46. MESSMER, K., W. BRENDDEL, K. DEVENS, M. KRÄMER:
Pflügers Arch. ges. Physiol. 203, R2 (1965)
Druckstromstärkeverhalten der Leberdurch-
blutung.
47. MORRIS, J. A., R. W. SMITH, N. S. ASSALI:
Amer. J. Obstet. Gynec. 91, 491 (1965)
Hemodynamic action of vasopressor and vaso-
depressor agents in endotoxin-shock.
48. MÜLLER, W., SMITH, L. L.: Amer. J. Physiol. 204, 641 (1963)
Hepatic circulatory changes following endo-
toxin shock in the dog.
49. PENNER, A., KLEIN, S. H.: J. exp. Med. 96, 59 (1952)
Production of exp. dysentery intoxication.
Production of the lesions by cerebral cir-
culation of the toxin.
50. ROSENFELD, Sh., SELLERS, A. L.:
Amer. J. Physiol. 199, 499 (1960)
Pressure-flow studies in the isolated artifi-
cial heart lung perfused mammalian kidney.
51. ROSENBERG, J. C., LILLEHEI, C. R., LONGERBEAM, J., ZIMMERMANN, B.:
Ann. Surg. 154, 611 (1961)
Studies on hemorrhagic and endotoxin shock
in relation to vasomotor changes and endogenous
circulating epinephrine, norepinephrine and
serotonin.
52. SCHAEDELER, R. W., DUBOS, R. J.:
J. exp. Med. 113, 559, (1961)
The susceptibility of mice to bacterial endo-
toxins.
53. SCHAYER, R. W.: Amer. J. Physiol. 198, 1187 (1960)
Relationship of induced histidine decarboxyla-
se activity and histamine synthesis to shock
from stress and from endotoxin.
54. SCOTT, B. J., DABNEY, J. M.: Circulat. Res. 14/15, 234 (1964) (Suppl. I)
Relation of gut motility to blood flow in the
ileum of the dog.
55. SMITH, L. L., HINSHAW, D. B.: Arch. Surg. 89, 630 (1964)
The management of experimental endotoxin-
shock.
56. SPINK, W. W., DAVIS, R. B., POTTER, R., CHARTRAND, S.:
J. clin. Invest. 43, 696 (1964)
The intestinal stage of canine endotoxin shock
as an expression of anaphylactic shock: Studies
on complement titers and plasma histamine
concentrations.

57. SPINK, W.W., REDDIN, J., ZAK, S.J., PETERSON, M., STARZECKI, B.,
SELJESKOG, E.: J. clin. Invest. 45, 78 (1966)
Correlation of plasma catecholamine levels
with hemodynamic changes in canine endo-
toxin shock.
58. SPINK, W.W., J. REDDIN, S.J. ZAK, M. PETERSON, B. STARZECKI,
E. SELJESKOG: Unpublished observations. Zitiert nach Nr.57
59. THOMAS, L.: Annu.Rev. Physiol. 16, 467 (1954)
The physiological disturbances produced by
endotoxins.
60. THOMAS, L.: J. exp. Med. 104, 865 (1956)
The role of epinephrine in the reactions pro-
duced by the endotoxins of gram-negative bac-
teria.
I. Hemorrhagic necrosis produced by epinephri-
ne in the skin of endotoxin treated rabbits.
61. TRAUTSCHOLD, J.: Habilschrift, Universität München S. 18 (1965)
Enzyme und Inhibitoren der Bildung gefäß-
aktiver Polypeptide (Kinine)
62. TSAGARIS, Th. J., KOCHLER, J.A., KUDA, H., HECHT, H.H.:
Amer. J. Physiol. 204, 991 (1963)
Drug inhibition of circulatory response to endo-
toxin in dogs.
63. UHR, J.W.: J. exp. Med. 115, 675 (1962)
The effect of bacterial endotoxins on the new-
born guinea pig.
64. VICK, J.A., LAFAVE, J.W., MacLEAN, L.D.:
Surgery, 54, 78 (1963)
Effect of treatment of endotoxin shock on renal
hemodynamics and survival.
65. VICK, J.A.: Amer. J. Physiol. 206, 944 (1964)
Trigger mechanism of endotoxin shock.
66. WAUGH, W.H.: Circulat. Res. 6, 363 (1958)
Myogenic nature of autoregulation of renal
flow in the absence of blood corpuscles.
67. WEIL, M.H., MacLEAN, L.D., SPINK, W.W., VISSCHER, M.B.:
J. lab. clin. Med. 48, 661 (1956)
Investigations on the role of the cerebral ner-
vous system in shock produced by endotoxin
from gram-negative microorganisms.
68. WEIL, M.H., L.D. MacLEAN, M.B. VISSCHER, W.W. SPINK:
J. clin. Invest. 35, 1191 (1956)
Studies on the circulatory changes in dog pro-
duced by endotoxin from gram-negative micro-
organisms.

69. WEIL, M.H., SPINK, W.W.: J. lab. clin. Med. 50, 501 (1957)
Comparison of shock due to endotoxin with
anaphylactic shock.
70. WEIL, M.H., HINSHAW, L.B., M.B. VISSCHER, W.W. SPINK, L.D. MacLEAN:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92, 610, 1956
Hemodynamic effects of vasopressor agent (met-
araminol) on hypotension in dogs by endotoxin.
71. WERLE, E.: Münch. med. Wschr. 105, 2486 (1963)
Plasmakinine.
72. WERLE, E.: Ärztl. Forsch. 18, 281 (1964)
Biochemische Betrachtungen zur Regulierung
der Gewebedurchblutung.
73. WESTPHAL, O., LÜDERITZ, O., STAUB, A.M.: J. med. pharm. Chem. 4, 497 (1961)
Bacterial Endotoxins.
74. WETTERER, E.: Zschr. Biol. 98, 26 (1937)
Eine neue Methode zur Registrierung der Blut-
strömungsgeschwindigkeit am uneröffneten Ge-
fäß.
75. WETTERER, E.: Der heutige Entwicklungsstand der Methoden
zur Registrierung der Blutströmung an Tier
und Mensch.
4. Freiburger Colloquium über Kreislaufmes-
sungen 1963
Werk-Verlag, Dr. E. Banaschewski,
München, Gräfelfing, 1964
76. WIGGERS, C.J.: zitiert nach Nr. 12
Physiology of shock.
Cambridge, Mass.: Harvard 1950
77. ZWEIFACH, B.W., NAGLER, A. L. THOMAS, L.: J. exp. Med. 104, 881 (1956)
The role of epinephrine in the reactions produced
by the endotoxins of gram-negative bacteria.
II. The changes produced by endotoxin in the
vascular reactivity to epinephrine, in the rat
meso-appendix and isolated, perfused rabbit
ear.

Am Ende meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. W. Brendel bedanken, daß er es mir ermöglichte, an seinem Institut zu arbeiten.

Herrn Priv. Doz. Dr. A. Meyer möchte ich für die Überlassung des Themas meinen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Meßmer für die Einführung in das experimentelle Arbeiten, für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche, sowie für die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 17. 7. 1941 wurde ich, Klaus Peter Wanner, als Sohn des Regierungsveterinärdirektors Dr. Alois Wanner und seiner Ehefrau, Trudl, geb.

Aukofer, in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Babenhausen vom Jahre 1947 bis 1951 trat ich in das Humanistische Gymnasium in Memmingen ein, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität in München. Hier bestand ich auch die naturwissenschaftliche Prüfung und die ärztliche Vorprüfung

